



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201642842 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：105101755

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 20 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/137 (2006.01)**A61K47/00 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K9/20 (2006.01)*

(30)優先權：2015/01/20 美國

62/105,603

2015/09/09 美國

62/216,100

(71)申請人：漢達藥業公司(美國) HANDA PHARMACEUTICALS, LLC (US)

美國

(72)發明人：劉 凡宇 LIU, FANGYU (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 68 頁

(54)名稱

穩定之固體芬戈莫德(F I N G O L I M O D)劑型

STABLE SOLID FINGOLIMOD DOSAGE FORMS

(57)摘要

本發明係關於固體醫藥劑型及用於製造含有芬戈莫德(fingolimod)或其醫藥上可接受之鹽、其共軛物或其錯合物之該固體醫藥劑型之方法。該等固體醫藥劑型可於病患口腔中快速崩解。

The present invention relates to a solid pharmaceutical dosage forms and methods for preparing the solid pharmaceutical dosage form that contains fingolimod or its pharmaceutically acceptable salts, conjugates or complexes thereof. The solid pharmaceutical dosage forms may rapidly disintegrates in a patient's oral cavity.

發明摘要

※ 申請案號：105101755

※ 申請日：105.1.20

※IPC 分類：

A61K 31/37 (2006.01)

A61K 47/46, 47/46 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

【發明名稱】

穩定之固體芬戈莫德(FINGOLIMOD)劑型

STABLE SOLID FINGOLIMOD DOSAGE FORMS

【中文】

● 本發明係關於固體醫藥劑型及用於製造含有芬戈莫德(fingolimod)或其醫藥上可接受之鹽、其共軛物或其錯合物之該固體醫藥劑型之方法。該等固體醫藥劑型可於病患口腔中快速崩解。

【英文】

The present invention relates to a solid pharmaceutical dosage forms and methods for preparing the solid pharmaceutical dosage form that contains fingolimod or its pharmaceutically acceptable salts, conjugates or complexes thereof. The solid pharmaceutical dosage forms may rapidly disintegrates in a patient's oral cavity.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

穩定之固體芬戈莫德(FINGOLIMOD)劑型

STABLE SOLID FINGOLIMOD DOSAGE FORMS

本申請案主張2015年1月20日申請之美國臨時專利申請案第62/105,603號及2015年9月9日申請之美國臨時專利申請案第62/216,100號之權利。

【技術領域】

本發明係關於醫藥劑型及用於製造含有芬戈莫德(fingolimod)及其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物之醫藥劑型(諸如鹽酸鹽)之方法。本發明之醫藥劑型應儲存穩定。本發明之實施例應在病患口腔中快速崩解或溶解。本發明亦係關於可併入醫藥劑型中之新穎芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物。

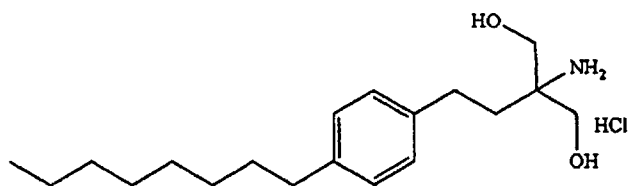
【先前技術】

出於給藥之穩定性、經濟性、簡易性及便利性之原因，通常將醫藥活性劑調配成經口投與之固體錠劑。然而，許多病患無法接受或不能接受錠劑投與。嬰兒、兒童、罹患某些損傷或疾病之個體及許多老人與殘疾個體無法充分吞嚥或咀嚼以藉助於固體錠劑有效投與醫藥活性劑。用於向此等個體經口投與醫藥活性劑之有效方式將係高度有利的。儘管液體調配物在一些情況下可解決此需求，然而液體調配物之技術複雜性及病患依從性與投與簡便性之困難使得液體調配物並非最佳化方法。因此，極需發展可向此病患群體投與之固體經口錠劑。在此等個體中，若固體錠劑用以投與醫藥活性劑，則該製劑與口腔

(諸如舌、頰腔或嘴之舌下區域)接觸後即快速崩解及遞送治療有效劑量之藥物之能力將係主要優點。此外，在許多情況下，具有快速崩解之錠劑使得儘可能快速吸收醫藥活性成分係重要的。

此項技術中描述許多不同之快速崩解之經口劑型。一些快速崩解之經口劑型描述於美國專利案第 4,136,145 ; 4,371,516 ; 4,760,093 ; 4,767,789 ; 4,855,326 ; 5,178,878 ; 5,298,261 ; 5,464,632 ; 5,576,014 ; 5,587,180 ; 5,720,974 ; 5,807,576 ; 5,587,180 ; 5,866,163 ; 5,869,098 ; 6,010,719 ; 6,024,981 ; 6,048,541 ; 6,149,938 ; 6,200,604 ; 6,316,029 ; 6,465,009 ; 8,017,150 ; 8,119,158 ; 8,454,996 及 8,470,361 號中，其等以引用之方式併入本文中。此等先前技術快速崩解之經口劑型採用各種技術以促進該等劑型之快速崩解。例如，美國專利案第 4,136,145 及 8,017,150 號描述薄膜之製法；美國專利案第 4,371,516 及 6,010,719 號描述採用凍乾步驟之劑型之製法；美國專利案第 6,200,604 及 8,119,158 號描述泡騰組合 (effervescent couple) 之用途；美國專利案第 5,178,878 及 6,264,981 號描述大量高度水溶性糖醇之用途；美國專利案第 5,576,014 及 6,465,009 號描述高度可模壓之糖及低度可模壓之糖之混合物之用途；美國專利案第 8,454,996 及 8,470,361 號描述具有藥物及載劑顆粒之有序混合物之崩解劑之用途；美國專利案第 5,298,261 號描述真空乾燥之用途；及美國專利案第 5,587,180 號描述噴霧乾燥以製造支撐基質之用途。

芬戈莫德係具有免疫抑制性活性之神經鞘胺醇-1 磷酸鹽 (SIP) 受體促效劑或調節劑。芬戈莫德 (以其鹽酸鹽形式) 亦稱為 2-胺基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙-1,3-二醇鹽酸鹽且具有以下結構：



2010年批准芬戈莫德且目前以商標名GILENYA作為用於治療多發性硬化症之立即釋放膠囊在美國銷售。此種調配物含有0.5 mg當量之呈鹽酸鹽形式之芬戈莫德鹼。該芬戈莫德化合物及其合成方法與用途描述於美國專利案第5,604,229號中。

芬戈莫德含有一級胺且已知在還原糖之存在下易受梅納(Maillard)反應之影響。阻止此種降解反應及製造芬戈莫德之穩定之調配物之成果描述於美國專利案第8,673,918號及美國公開申請案第2006/0275357、2010/0040678及2013/0034603號中。上述專利案及專利公開案教示糖醇阻止梅納反應之用途且表明該等潛在芬戈莫德劑型中之一者可為經設計於病患口腔中快速崩解之錠劑。

迄今為止，無經特別設計以提供含有於病患口腔中快速溶解、儲存穩定、製造簡便並顯示低脆度之芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物之劑型之技術。

本發明滿足此等標的及其他標的。

【發明內容】

本發明係包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物之穩定之醫藥上可接受之固體經口劑型。本發明之實施例包括(但不限於)含有當放置於病患口腔中時快速溶解之芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物之醫藥上可接受之固體劑型。本發明亦包括用以產生含有芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物之醫藥上可接受之固體經口劑型之方法。

本發明之醫藥上可接受之固體劑型包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物及至少一種糖醇。在某些實施例中，本發

明之醫藥上可接受之固體劑型包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物及至少一種糖醇與水分促進化合物(下文中「MFC」)之組合。該糖醇可為任何常見糖醇，較佳係不易自晶型轉化為非晶型之結晶糖醇(下文中「NCF糖醇」)。該MFC係易於自周圍空氣吸引及/或吸收水分之吸濕性化合物或係易於轉化為非晶型之糖醇(下文中「CAF糖醇」)。在較佳之實施例中，該CAF糖醇當存在於固體劑型中時較佳係在該固體劑型中呈非晶型及該NCF糖醇當存在於固體劑型中時較佳係在該固體劑型中呈晶型。

本發明之醫藥上可接受之固體劑型可進一步包含習知之醫藥上可接受之賦形劑，諸如潤滑劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、助流劑、助溶劑、調味劑、氣體產生劑、pH調節劑、抗氧化劑、螯合劑或上述各物之混合物。

可藉由醫藥技術領域中已知的任何方法(諸如濕法製粒、結塊(slugging)及/或乾燥混合芬戈莫德及所選賦形劑並使顆粒、聚集物或混合物形成錠劑)製造本發明之醫藥上可接受之固體劑型。

在本發明之某些實施例中，本發明之醫藥固體劑型係呈錠劑、丸劑或顆粒之形式並顯示小於2%，較佳小於1.5%且最佳小於1.0%之脆度。

在本發明之某些實施例中，本發明之醫藥上可接受之固體劑型應在小於2.5分鐘，較佳小於2.0分鐘及最佳小於1.5分鐘內於病患口腔中或在美國藥典(USP)崩解測試中溶解。

在本發明之某些實施例中，該等醫藥上可接受之固體劑型係包含一或多種經刻痕、曲折或去質量之區域之錠劑，該區域容許將該等錠劑分為若干部分(二等份、三等份、四等份)使其進一步容許向病患投與分劑量。

在本發明之某些實施例中，本發明之醫藥上可接受之固體劑型

可藉由將芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽連同至少一或多種醫藥上可接受之賦形劑溶解或懸浮於合適之溶劑中來製造。在某些實施例中，該芬戈莫德係用至少一種助溶劑，較佳陰離子表面活性劑加以溶解。將所得之芬戈莫德溶液或懸浮液噴塗於額外之醫藥上可接受之賦形劑(諸如糖醇)上或與其等混合以製造芬戈莫德顆粒，其可進一步加工成錠劑或丸劑，或該等顆粒可包裝成用於向病患投與之單元劑量。

在本發明之另一實施例中，本發明之醫藥上可接受之固體劑型可藉由乾燥混合芬戈莫德與至少一種醫藥上可接受之賦形劑(諸如糖醇)來製造。在某些實施例中，將該芬戈莫德與至少一種糖醇及至少一種抗氧化劑乾燥混合。藉助於包含合適之溶劑且視需要至少一種額外之醫藥上可接受之溶劑之製粒溶液或懸浮液使乾燥混合物形成顆粒。該等所得之顆粒可進一步加工成錠劑或丸劑，或該等顆粒可包裝成用於向病患投與之單元劑量。

在一項替代實施例中，本發明之醫藥上可接受之固體劑型可藉由將芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽連同至少一部分MFC(較佳CAF糖醇)及視需要一種助溶劑溶解或懸浮於合適之溶劑中以形成藥物/MFC液體組合物並乾燥所得之藥物/MFC液體組合物以產生包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物及MFC之基質來製造。可藉由醫藥領域中已知的任何方法進行乾燥，該等方法包括(但不限於)噴霧乾燥、冷凍乾燥(有時亦稱為凍乾)、真空乾燥或習知烘箱乾燥。在乾燥前，可將糖醇(較佳NCF糖醇或其一部分)添加至藥物/MFC液體組合物中。或者，可在乾燥過程中(例如在噴霧乾燥期間作為基質)組合糖醇(較佳NCF糖醇或其一部分)及藥物/MFC液體組合物，或糖醇或其一部分可與包含芬戈莫德或醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物及MFC之乾燥基質組合。同樣地，在乾燥前，亦可將額外之醫藥上可接受之賦形劑(諸如填充劑、黏合劑、崩解劑、助流劑、助溶

劑、調味劑、pH調節劑、抗氧化劑、螯合劑或上述各物之混合物)中之一或多者添加至藥物/糖醇液體組合物中。亦可在乾燥步驟期間(諸如在噴霧乾燥期間作為基質)添加該等額外之醫藥上可接受之賦形劑及/或添加至包含芬戈莫德或醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物及MFC之乾燥基質中。該基質可進一步與潤滑劑混合並形成錠劑、丸劑或顆粒。

在本發明之某些實施例中，本發明之醫藥上可接受之固體劑型可藉由乾燥混合芬戈莫德與一或多種醫藥上可接受之賦形劑並將該混合物壓製成錠劑來製造。或者，該芬戈莫德可與一或多種醫藥上可接受之賦形劑(較佳包括抗氧化劑)乾燥混合，並用適當之器件(諸如輥壓機或壓錠機)壓製該乾燥混合物，且研磨及定尺寸所得之經壓製之材料以產生具有所需尺寸之芬戈莫德聚集物。可將該等芬戈莫德聚集物與額外之醫藥上可接受之賦形劑(諸如潤滑劑)混合及然後壓製成錠劑。

本發明之醫藥上可接受之固體劑型(亦即，錠劑、丸劑或顆粒)一經藉由上文描述之方法中之任何一者形成，則其等可藉由將該劑型曝露於至少約50%至約100%相對濕度，較佳約55%至約95%相對濕度及最佳約60%至約90%相對濕度之環境下增濕一段時間。增濕該劑型後，將其乾燥直至獲得約10牛頓至約350牛頓，較佳約15牛頓至約250牛頓及最佳約20牛頓至約150牛頓之硬度。

用於增濕步驟之時間係約15分鐘至約40小時，較佳約1小時至約24小時及最佳約1小時至約12小時。該時間段將取決於該增濕步驟之相對濕度及溫度而變化。用於乾燥步驟之時間段可取決於乾燥裝置之溫度及相對濕度而自約0.5小時至約40小時變化。本發明之此項實施例容許所得之錠劑、丸劑或顆粒可於散裝容器(諸如聚乙烯袋及/或桶)中儲存一段時間而無顯著降解或分解。散裝儲存後，該固體劑型可包

裝於瓶或習知泡鼓包裝中而無顯著分解或破壞。

向病患投與本發明之某些實施例之醫藥上可接受之固體劑型後，該劑型應固定於該病患口腔或頰腔中直至其溶解。該病患可吞嚥該經溶解之劑型之剩餘物質。在禁食條件下向健康個體單一劑量投與醫藥上可接受之本發明之固體劑型後，該等個體應顯示約8小時至約40小時，較佳約10小時至約35小時及最佳約12至約30小時之達成最大芬戈莫德濃度之時間(T_{max})，約0.50 ng/ml/mg至約2.0 ng/ml/mg，較佳約0.55 ng/ml/mg至約1.5 ng/ml/mg及最佳約0.60 ng/ml/mg至約1.25 ng/ml/mg之經劑量調節之最大芬戈莫德濃度($C_{max/劑量}$)，及約100 ng·hr/ml/mg至約300 ng·hr/ml/mg，較佳約125ng·hr/ml/mg至約275 ng·hr/ml/mg及最佳約150 ng·hr/ml/mg至約250 ng·hr/ml/mg之經劑量調節之血漿濃度下面積($AUC_{0-∞/劑量}$)。

本發明之另一項實施例係包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物及醫藥上可接受之賦形劑(諸如MFC)、糖醇(較佳NCF糖醇)、助溶劑或其組合之液體組合物。將該液體組合物填入個別模具中並藉由冷凍乾燥移除液體以產生用於經口投與之固體劑型或可併入用於經口投與之固體劑型中之經冷凍乾燥之顆粒。

本發明之又另一項實施例係包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物及醫藥上可接受之賦形劑(諸如MFC)、糖醇(較佳NCF糖醇)、助溶劑或其組合之液體組合物。將該液體組合物填入個別模具中並藉由真空乾燥移除液體以產生用於經口投與之固體劑型或可併入用於經口投與之固體劑型中之經真空乾燥之顆粒。

本發明之另一實施例係藉由使芬戈莫德與陰離子 C_{10} - C_{30} 羧酸、陰離子 C_{10} - C_{30} 醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物反應所形成之芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物及含有藉由使芬戈莫德與陰離子 C_{10} - C_{30} 羧酸、陰離子 C_{10} - C_{30} 醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其

混合物反應所形成之芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物之固體劑型。

【實施方式】

在進一步描述本發明之前，應瞭解本發明不限於本文描述之特定實施例。亦應瞭解本文使用之術語僅係出於描述特定實施例之目的且非意欲限制。

應注意如本文使用，除非內文另有明確指示，否則單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數個指示物。

在提供值之範圍之情況下，應瞭解除非內文另有明確指示，否則在該範圍之上限與下限之間之各介入值(至下限單位之十分之一)及該規定範圍內之任何其他規定值或介入值包含於本發明中。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於該等較小範圍內，及亦包含於本發明中，其等受規定範圍內之任何經特定排除之界值之影響。其中該規定範圍包括該等界值中之一者或兩者，排除彼等經包括之界值中之任何一者或兩者之範圍亦包括於本發明中。

如本文使用，術語「於病患口腔中快速崩解」意欲係指包含治療有效量之芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物之固體劑型於測試個體口腔中在小於2.5分鐘，較佳小於2.0分鐘及最佳小於1.5分鐘內溶解或崩解。在某些實施例中，當放置於病患口腔(諸如放置於舌上或舌下或放置於測試個體之臉頰與牙齦間)中時，該固體劑型應在約5秒至約60秒間，較佳在約7秒至約45秒間及最佳在約10秒至約30秒間溶解或崩解。當量測固體劑型完全崩解或溶解於測試個體口腔中之所需時間量時，將該固體劑型放置於該測試個體之舌上；當該固體劑型一經接觸舌部，計時器(諸如馬錶)即開始計時。指示該測試個體可在口腔周圍輕輕移動該錠劑而非在該固體劑型上咬、咀嚼或吮吸。指示該測試個體在最後可見顆粒崩解後立即停止計時器。以相同個體重複此測試至少三次並將時間平均。

如本文使用，術語「快速崩解」意欲係指當根據描述於<701>崩解中之USP程序及裝置測試時，包含治療有效量之芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物之固體劑型崩解。崩解時間應係2.5分鐘或更小，較佳2.0分鐘或更小及最佳1.5分鐘或更小。

如本文使用，術語「脆度」係指固體劑型(諸如錠劑)之物理強度量度，且係定義為固體劑型抗磨耗及磨損之能力。其通常藉由使錠劑於旋轉容器中旋轉並測定重量損失來量測。此等旋轉器件稱為「脆度測定器」。該脆度測定器向樣品提供摩擦磨耗且用以量測樣品抗磨耗或磨損之能力。重量損失係在圓筒以可控速率旋轉固定轉數後量測。

脆度測定器裝置通常使用具有拋光內表面之透明合成聚合物之285 mm圓筒。該圓筒之一側係可移動的。該等樣品在該圓筒之每次轉動時藉由自該圓筒之中間延伸至外壁之彎曲突出物翻滾。該圓筒連接至以約25 rpm至約30 rpm旋轉之器件之水平軸。因此，該等樣品在每次轉動時滾動或滑動且落於該圓筒壁上或落於彼此之上。通常可獲得許多此類裝置，例如Roche型脆度測定器(Van Kel Industries, Inc., Edison, N.J.)；Erweka脆度裝置(Erweka Instruments, Milford, Conn.) (Bi (1996)同上，Chowhan (1982) J. of Pharm. Sci. 71:1371-1375)及類似物。

在一項例示性協議中，使用章節<1216>中描述用於量測脆度之標準USP協議。簡而言之，將既定數量之樣品放置於脆度測定器中，該脆度測定器係透明合成聚合物之285 mm圓筒，深約39 mm。該等樣品在每次圓筒轉動時藉由自該圓筒之中間延伸之彎曲突出物「翻滾」。該圓筒以約25 rpm旋轉約四分鐘，導致總計100次旋轉。除非樣品重量超過650 mg(在該種情況下僅使用10個樣品)，否則任何測試中最少使用約20個樣品。指定時間後，自脆度測定器中移除該等樣品並藉助氣壓或刷子移除黏附之顆粒及灰塵，且精確稱重剩餘之樣品並

計算重量損失百分率。

如本文使用，術語「硬度」係指固體劑型(諸如錠劑)之物理強度量度。固體劑型在使用前在儲存、運輸及處理條件下抗碎裂、磨耗或破損之能力取決於其硬度或「抗碎強度(crushing strength)」。固體劑型之「抗碎」或「拉伸」強度定義為藉由徑向壓縮使固體劑型破裂所需之力。其通常使用許多常用錠劑硬度測試器中之一者量測。例如，「斯托克斯(Stokes)」及「蒙三托(Monsanto)」硬度測試器量測當將藉由螺旋彈簧所產生的力徑向施加於該錠劑上時使該錠劑破裂所需之力。「Strong-Cobb」硬度測試器亦量測使錠劑破裂所需之徑向施加之力，藉由空氣泵迫使柱塞緊靠放置於鐵砧上之錠劑施加該力。可使用電驅動之硬度測試器，諸如 Schleuniger 裝置(亦稱為「Heberlein」)。

如本文使用，術語「正常儲存條件」係指在室溫(約25℃及約60%相對濕度)下儲存至少三個月，較佳至少六個月及最佳至少一年。本發明之固體劑型應儲存於醫藥上可接受之容器(諸如含有或不含有乾燥劑之玻璃瓶、塑膠瓶、金屬箔袋或泡鼓包裝)中。

如本文使用，術語「經加速之儲存條件」係指在約40℃及約75%相對濕度下儲存至少兩週或更久，一個月或更久，兩個月或更久，三個月或更久，四個月或更久，五個月或更久或六個月或更久。本發明之固體劑型應儲存於醫藥上可接受之容器(諸如含有或不含有乾燥劑之玻璃瓶、塑膠瓶、金屬箔袋或泡鼓包裝)中。

如本文使用，術語「非晶型」指示該材料(更特定言之固體劑型中之糖醇)缺乏界定之晶格結構。可藉由已知分析技術中之任何一者判定該材料是否處於非晶型狀態。用以判定糖醇是否處於非晶型狀態之一種方法係進行X射線粉末繞射測試。

如本文使用，術語「大體上」如用以描述(例如)存在於芬戈莫德

及CAF糖醇之經乾燥基質中之非晶型糖醇之量意謂CAF糖醇中之至少5%或更大，10%或更大，15%或更大，20%或更大，25%或更大，30%或更大，35%或更大，40%或更大，45%或更大，50%或更大，55%或更大，60%或更大，65%或更大，70%或更大，75%或更大，80%或更大，85%或更大，90%或更大或95%或更大係以非晶型存在。

如本文使用，水分促進化合物(「MFC」)係指吸濕性醫藥賦形劑以及CAF糖醇。更具體言之，MFC包括如下文詳細描述之CAF糖醇及醫藥上可接受之賦形劑(較佳固體水溶性賦形劑)，當將該賦形劑放置於敞口容器中並在25°C及75%相對濕度下，較佳25°C及85%相對濕度下儲存直至獲得恆定增重，亦即直至獲得平衡或儲存至少24小時，較佳至少12小時及最佳至少6小時後，該等賦形劑基於賦形劑之總乾重吸收至少10重量%，較佳15重量%及最佳20重量%之水。MFC材料之實例包括(但不限於)檸檬酸、聚維酮、羥乙基纖維素及羥丙基纖維素。

除非另有定義，否則本文使用之所有技術性及科學性術語具有與如由本發明所屬領域中之一般技術者通常瞭解之含義相同之含義。儘管類似於或相當於彼等本文描述者之任何方法及材料亦可用於本發明之實務或測試中，但現在描述較佳之方法及材料。本文提及之所有公開案以引用之方式併入本文中以揭示並描述與該等公開案所引用之內容相結合之方法及/或材料。

如本文使用，除非另有指示，否則提及之芬戈莫德包括呈其游離鹼形式或呈該等游離鹼之醫藥上可接受之鹽、共軛物、錯合物、溶劑合物或水合物或鹽形式或其衍生物。較佳地，芬戈莫德係呈醫藥上可接受之酸加成鹽之形式，及更佳地，芬戈莫德係呈其鹽酸鹽之形式。或者，該芬戈莫德係藉由使芬戈莫德(較佳係芬戈莫德陰離子鹽

(諸如芬戈莫德HCl))與陰離子 C_{10} - C_{30} 羧酸、陰離子 C_{10} - C_{30} 醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物反應所形成之鹽、共軛物或錯合物。

在本發明之某些實施例中，該芬戈莫德係呈晶型之芬戈莫德HCl，較佳係以引用之方式併入本文中之美國專利案第8,530,522號中描述之晶型中之一者。一種特定晶型係具有自約5.2至約10.6之水含量並顯示在約2.9、約8.6、約17.2、約24.4、約25.9、約28.2及約30.6處具有峰之X射線粉末繞射圖案之水合物晶體。在替代實施例中，特定言之，在藉由乾燥摻合製造之實施例中，該芬戈莫德HCl可為先前描述之水合物晶體或其可為描述於美國專利案第8,530,522號中顯示在約3.55、約7.12、約10.71、約12.48、約15.42及約20.59處具有峰之X射線粉末繞射圖案之芬戈莫德HCl I型；描述於美國專利案第8,530,522號中顯示在約3.47、約6.92、約10.38、約14.58、約19.20、約20.34及約20.86處具有峰之X射線粉末繞射圖案之芬戈莫德HCl II型；描述於美國專利案第8,530,522號中顯示在約3.46、約6.88、約10.32、約14.41、約18.94、約20.26、約20.73及約24.23處具有峰之X射線粉末繞射圖案之芬戈莫德HCl III型或其混合物。本發明之最終劑型中之芬戈莫德HCl可包含前述晶型中之一或多者或其亦可包含非晶型。最終劑型中之芬戈莫德HCl之特定形式(亦即，晶型、非晶型或其混合物)將取決於用以製造該劑型之製造方法及儲存條件。

用以製造本發明之劑型之芬戈莫德HCl可具有一定範圍之粒度。在某些實施例中，該芬戈莫德應經微製粒並顯示小於50微米，較佳小於35微米及最佳小於20微米之平均粒度(d50)。可藉由醫藥技術領域中常用之任何方法測定該平均粒度，該等方法中的一些描述於以引用之方式併入本文中之Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*，第21版(2005)，第706至711頁中。

或者，在本發明之某些實施例中，該芬戈莫德包含藉由使芬戈莫德與陰離子 C_{10} - C_{30} 羧酸、陰離子 C_{10} - C_{30} 醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物反應所形成之芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物。在本發明之某些其他實施例中，該芬戈莫德包含藉由使芬戈莫德與陰離子 C_{10} - C_{30} 羧酸、陰離子 C_{10} - C_{30} 醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物反應所形成之芬戈莫德HCl及芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物之混合物。

如本文使用，且除非另有明確定義，否則片語「醫藥上可接受之鹽」係指芬戈莫德之保留芬戈莫德之生物有效性之任何鹽。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)乙酸鹽、硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、苯二甲酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、烷基磺酸鹽(例如，甲烷磺酸鹽或甲磺酸鹽)、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽及杏仁酸鹽。一些經官方批准之鹽列於*Remington, The Science and Practice of Pharmacy*，第21版(2005)中。

本發明之醫藥上可接受之固體劑型應包含治療有效量之芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物。該治療有效量可藉由回顧可獲得之文獻簡單測定且可在自約0.1 mg至約50 mg，較佳約0.15 mg至約25 mg及最佳約0.2 mg至約5 mg之範圍內變化。

除芬戈莫德及其醫藥上可接受之鹽、共軛物及錯合物外，本發

明之固體劑型可包含一或多種糖醇。若採用多於一種糖醇，則較佳該等糖醇中之一者係易於自晶型轉化成非晶型之糖醇(亦即，CAF糖醇)且其他糖醇係不易自晶型轉化成非晶型之糖醇(亦即，NCF糖醇)。可用於本發明中之糖醇之實例包括阿拉伯糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、右旋糖、糊精、蔗糖、麥芽糖、木糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、異麥芽糖醇及其混合物。據信可易於自晶型轉化成非晶型之糖醇(亦即，CAF糖醇)顯示在乾燥至恆重後約15°C或更高之玻璃轉化溫度，較佳在乾燥至恆重後約20°C或更高之玻璃轉化溫度，及在最佳乾燥至恆重後約25°C或更高之玻璃轉化溫度。可易於自晶型轉化成非晶型之糖醇之實例包括麥芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇及異麥芽糖醇。乳糖醇係較佳之CAF糖醇。

亦據信不易自晶型轉化成非晶型之糖醇(亦即，NCF糖醇)顯示在乾燥至恆重後約10°C或更低之玻璃轉化溫度，較佳在乾燥至恆重後約5°C或更低之玻璃轉化溫度，及最佳在乾燥至恆重後約0°C或更低之玻璃轉化溫度。不易自晶型轉化成非晶型之糖醇(亦即，NCF糖醇)之實例包括甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、蔗糖及麥芽糖。甘露糖醇、木糖醇及蔗糖係較佳之NCF糖醇。

在本發明之某些實施例中，該等固體劑型包含芬戈莫德及其醫藥上可接受之鹽、共軛物及錯合物、如前文描述之一或多種NCF糖醇及MFC賦形劑。

本發明之固體劑型可包含約10重量%至約99重量%，較佳約15重量%至約97重量%，及最佳約20重量%至約95重量%之一或多種糖醇。在其中使用一或多種MFC賦形劑(諸如CAF糖醇及NCF糖醇)之混合物之實施例中，MFC(較佳係CAF糖醇)之量可包含該固體劑型之總重量之約0.5重量%至約70重量%，較佳該固體劑型之總重量之約1重量%至約50重量%，及最佳該固體劑型之總重量之約5重量%至約25重

量%。

在其中使用CAF及NCF糖醇之混合物之本發明之某些實施例中，存在於本發明之固體劑型中之CAF糖醇相對於NCF糖醇之比率在自約1(CAF):1(NCF)至約1(CAF):20(NCF)，較佳約1(CAF):1(NCF)至約1(CAF):15(NCF)，及最佳約1(CAF):1(NCF)至約1(CAF):10(NCF)之範圍內變化。

本發明之醫藥上可接受之固體劑型可進一步包含習知之醫藥上可接受之賦形劑，諸如潤滑劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、助流劑、助溶劑、調味劑、氣體產生劑、pH調節劑、抗氧化劑或上述各物之混合物。存在於該等固體劑型中之此等賦形劑之量將取決於該固體劑型之特定及所需之性質而變化。文獻中已知且已報告此等賦形劑之範圍及量。

可用於本發明之固體劑型中之潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸、山嶺酸甘油酯、聚乙二醇(較佳地，其中該聚乙二醇具有6000或更大之分子量)、聚氧乙烯硬脂酸酯、月桂硫酸鎂、油酸鈉及其混合物。該等潤滑劑基於該劑型之總重量可以在自約0.1重量%至約10重量%，較佳約0.2重量%至約7重量%，及最佳約0.5重量%至約5重量%之範圍內變化之量存在。

可用於本發明之固體劑型中之填充劑之實例包括磷酸氫鈣、微晶纖維素、碳酸鈣、碳酸鎂、硫酸鈣、纖維素粉、矽化微晶纖維素、碳酸鎂、氧化鎂、澱粉及其混合物。

可用於本發明之固體劑型中之黏合劑之實例包括阿拉伯樹膠、聚維酮、羥丙甲纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、聚環氧乙烷、聚甲基丙烯酸酯、甲基纖維素、乙基纖維素、預膠化澱粉、明膠、黃蓍膠、玉米醇溶蛋白(zein)或其混合物。較佳地，該黏合劑係選自聚維酮、羥丙甲纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、聚甲基

丙烯酸酯、甲基纖維素、明膠及乙基纖維素或其混合物。特別佳之黏合劑包括水溶性黏合劑(諸如聚維酮、羥丙甲纖維素、羥丙基纖維素、明膠及其混合物)。若該黏合劑係聚合黏合劑，則該黏合劑較佳具有低分子量及/或在以2% (w/v)水性製劑之濃度在20℃下測試時顯示小於200 mPa s，較佳小於100 mPa s及最佳小於50 mPa s之黏度。

黏合劑賦予該固體劑型(特別係壓縮後之錠劑)內聚性(cohesiveness)並確保該固體劑型之強度。水溶性黏合劑之用途在包括增濕作用步驟之本發明之實施例中亦係重要的，因為據信該水溶性黏合劑吸水即膨脹，容許該調配物之其他組分更徹底地水合並使水更深地滲透入該固體劑型中。此等水溶性黏合劑亦可充當MFC。非醣水溶性聚合黏合劑亦可充當崩解劑，有助於該固體劑型之快速崩解性質。該非醣水溶性聚合黏合劑亦有助於並增強該固體劑型溶解於病患口腔中時之「平滑感受」。

聚維酮係可用於本發明中之較佳非醣水溶性聚合黏合劑之實例。聚維酮可獲得自在諸如KOLLIDON®或PLASDONE®之商標名下之各種市售來源。可購買獲得具有各種描述近似分子量之「K值」之聚維酮。儘管市售K等級中之任何一者可用於本發明中，但彼等具有30或更小之K值者較佳。在替代實施例中，非醣水溶性聚合黏合劑可為聚維酮之衍生物，諸如N-乙基吡咯啶酮及乙酸乙烯酯之共聚物(亦稱為共聚維酮)、N-乙基吡咯啶酮3-甲酯、N-乙基醯胺基吡咯啶酮及其類似物或混合物。

可用於本發明中之另一較佳黏合劑係低取代度羥丙基纖維素，其在溶解於水中時顯示低黏度且具有不少於5%及不少於16%之羥丙氧基。一些低取代度羥丙基纖維素之更詳細描述可參見以引用之方式併入本文中之美國專利案第7,399,485號中。

可用於本發明中之又另一較佳黏合劑係明膠，諸如彼等描述於

以引用之方式併入本文中之美國專利案第4,305,502及4,371,516號中者。

可用於本發明之固體劑型中之崩解劑之實例包括交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉、交聯聚維酮、澱粉羥乙酸鈉、海藻酸、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、纖維素粉、殼聚糖、瓜爾膠、矽酸鋁鎂、甲基纖維素、海藻酸鈉及其混合物。

可用於本發明之固體劑型中之助流劑之實例包括膠態二氧化矽、玉米澱粉、滑石及其混合物。

一或多種助溶劑可用於本發明之劑型中。該助溶劑將有助於在向病患投與劑型後溶解芬戈莫德。可用於本發明之各種實施例中之助溶劑之實例包括(但不限於)環糊精、表面活性劑(有時稱為潤濕劑)及其混合物。

環糊精係具有親脂性中央腔及親水性外表面之由 α -1,4-連接之 α -D-葡萄糖吡喃單元組成之環寡醣。在水溶液中，環糊精通過其中位於中央腔中之水分子經所有或部分藥物分子置換之過程形成具有藥物(諸如芬戈莫德)之包容錯合物。該環糊精可為 α 、 β 或 γ 型環糊精、 α 、 β 或 γ 型環糊精衍生物或其組合。該等環糊精衍生物包括(但不限於)烷基化環糊精、羥烷基環糊精、磺酸基烷基醚環糊精及分支鏈環糊精(諸如葡萄糖基-及麥芽糖基-環糊精)。烷基化環糊精之實例包括甲基-、乙基-、丙基-、丁基-及戊基-環糊精。羥烷基環糊精之實例包括羥乙基-、羥丙基-、羥丁基-及羥戊基-環糊精。可用於本發明中之其他可能之環糊精可參見以引用之方式併入本文中之WO 2008/015695中。該環糊精可基於劑型之總重量以自約0.1重量%至約30重量%，較佳約0.5重量%至約20重量%，及最佳約1重量%至約15重量%之量存在於本發明之劑型中。

用於本發明中之表面活性劑可為非離子表面活性劑、離子表面

活性劑或其組合。非離子表面活性劑之實例包括聚乙氧基化蓖麻油、聚氧乙烯烷基酯、聚乙二醇化甘油酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、脂肪酸聚甘油酯、脂肪酸醇聚乙二醇醚、乙炔二醇、乙炔醇、氧伸烷基嵌段聚合物、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯烷基芳基醚、聚氧乙烯苯乙基芳基醚、聚氧乙二醇烷基醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧丙烯脂肪酸酯或上述各物之混合物。可能之非離子表面活性劑之另一列表可參見以引用之方式併入本文中之Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*，第29版之第1243至1249頁上。

在某些實施例中，該等非離子表面活性劑可包含脂肪醇酸或醯胺乙氧基化物、單甘油酯乙氧基化物、山梨糖醇酐酯乙氧基化物烷基多糖苷、其混合物及類似物。某些非離子表面活性劑包括多元醇酯之聚氧乙烯衍生物，諸如聚山梨糖醇酯20 (TWEEN 20®)、聚山梨糖醇酯40 (TWEEN 40®)、聚山梨糖醇酯60 (TWEEN 60®)及聚山梨糖醇酯80 (TWEEN 80®)。

在某些實施例中，該非離子表面活性劑亦可包含d-α生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、壬苯醇醚、泊洛沙姆(poloxamers)、山梨糖醇酐單月桂酸酯、山梨糖醇酐單油酸酯、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯、山梨糖醇酐單硬脂酸酯、山梨糖醇酐倍半油酸酯、山梨糖醇酐三油酸酯、泰洛沙泊(tyloxapol)及上述各物之混合物。

各種離子表面活性劑中之任何一者亦可併入本發明組合物之固體劑型中。合適之離子表面活性劑包括(但不限於)羧酸鹽，諸如肥皂、醯基乳醯乳酸鹽、胺基酸之醯基醯胺；硫酸之酯，諸如硫酸烷酯及乙氧基化硫酸烷酯；磺酸酯，諸如苯磺酸烷酯、醯基羥乙基磺酸酯、醯基牛磺酸酯及磺基琥珀酸酯、磷酸酯、第四銨鹽及乙氧基化胺。本發明之某些實施例將採用陰離子表面活性劑，諸如單硬脂酸

鋁、硬脂酸鈣、硫酸化蓖麻油、鯨蠟硬脂硫酸鈉、月桂硫酸鈉、油酸鈉、油酸鉀、油酸鋅、硬脂酸鈉、十四烷基硫酸鈉及其混合物。更佳陰離子表面活性劑係水溶性的且當溶解於含有經溶解之芬戈莫德鹽之水溶液中時可達成芬戈莫德之錯合物或衍生物。較佳陰離子表面活性劑之實例係月桂硫酸鈉。

該表面活性劑可基於劑型之總重量以自約0.01重量%至約10重量%，較佳自約0.1重量%至約7重量%，及最佳自約0.5重量%至約5重量%之量存在於本發明之劑型中。若採用陰離子表面活性劑，則陰離子表面活性劑相對於芬戈莫德之莫耳比率應就存在於劑型中之各莫耳芬戈莫德而言，在自約0.5莫耳陰離子表面活性劑至約3莫耳陰離子表面活性劑，就存在於劑型中之各莫耳芬戈莫德而言，較佳在自約0.75莫耳陰離子表面活性劑至約2莫耳陰離子表面活性劑及就存在於劑型中之各莫耳芬戈莫德而言，最佳在自約0.85莫耳陰離子表面活性劑至約1.5莫耳陰離子表面活性劑之範圍內變化。

可用於本發明之固體劑型中之調味劑之實例包括人造甜味劑(諸如阿斯巴甜、糖精、甘草酸二鉀、甜菊、索馬甜(thaumatococcus))及食用香料(諸如檸檬酸、薄荷油、冬青油、薄荷腦、檸檬、酸橙、柳丁、葡萄、櫻桃及香草提取物)。額外之口味增強劑描述於以引用之方式併入本文中之美國專利案第6,027,746號中。

可用於本發明之固體劑型中之氣體產生劑(有時稱為泡騰劑)之實例包括藉助於曝露於水或唾液時發生之化學反應逸出氣體之任何化合物。該氣體產生劑通常包含酸源及二氧化碳源。該酸源可為下文討論之醫藥上可接受之酸中之任何一者。該二氧化碳源包括(但不限於)碳酸鹽及碳酸氫鹽(諸如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸氫鉀、碳酸鉀、碳酸鎂及其混合物)。

可用於本發明之固體劑型中之pH調節劑之實例包括醫藥上可接

受之酸或鹼，其等可存在以調節導致最終固體劑型之中間組合物之pH及將最終固體劑型之藥物環境之pH調節至所需或最佳pH範圍。可使用之醫藥上可接受之酸之代表性實例包括(但不限於)乙酸、檸檬酸、富馬酸、鹽酸、蘋果酸、硝酸、磷酸、丙酸、硫酸、酒石酸及其混合物。可使用之醫藥上可接受之鹼之代表性實例包括(但不限於)氨、碳酸銨、二乙醇胺、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺及其混合物。

可用於本發明之固體劑型中之抗氧化劑之實例包括抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、次亞磷酸、單硫甘油、偏亞硫酸氫鉀、五倍子酸丙酯、亞硫酸氫鈉、甲醛次硫酸鈉、偏亞硫酸鈉、硫酸鈉、硫代硫酸鈉、二氧化鈉、生育酚及其混合物。該抗氧化劑基於劑型之總重量可以自約0.01重量%至約20重量%，較佳自約0.1重量%至約10重量%，及最佳自約0.5重量%至約5重量%之量存在於本發明之劑型中。

如本文使用之術語「螯合劑」意謂含有兩個或更多個可與單一金屬離子形成配位鍵之電子供體原子之分子。應瞭解術語「螯合劑」包括螯合劑及其醫藥上可接受之鹽。例如，術語「螯合劑」包括檸檬酸及其鹽形式。可用於本發明中之螯合劑之實例包括聚磷酸鹽(例如，三聚磷酸鈉、六偏磷酸、酸式焦磷酸鈉、焦磷酸鈉、焦磷酸四鈉、六偏磷酸鈉、偏磷酸鈉)；胺基羧酸(例如，乙二胺四乙酸(EDTA)、1,2-雙(2-胺基-苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)、伸乙基雙(氧伸乙基氨基)四乙酸(BAPTA)、N-(羥乙基)-伸乙基二胺三乙酸(HEDTA)、二伸乙基三胺五乙酸(DTPA)、N-二羥乙基甘胺酸(2-HxG)、伸乙基雙(羥苯基-甘胺酸)(EHPG)、麩胺酸、天冬胺酸、甘胺酸、離胺酸)；1,3-二酮(例如，乙醯丙酮、三氟乙醯丙酮、噻吩甲醯基三氟丙酮、抗壞血酸)；羥基羧酸(例如，酒石酸、檸檬酸、蘋果酸、葡萄糖酸、阿魏

酸、乳酸、葡萄糖醛酸)；多胺(例如，二伸乙基三胺、三伸乙基三胺)；胺基醇(例如，三乙醇胺、N-羥乙基伸乙基-二胺、胺乙基乙醇胺(AEEA)；酚(例如，二磺基兒茶酚、鉻變酸)；胺基酚(例如，奧辛磺酸(oxinesulfonic acid))；希夫鹼(Schiff base)(例如，1,2-伸丙基二亞胺二水楊醛)；四吡咯(例如，四苯基卟吩、酞菁)；矽酸鹽(矽酸鋁鈣、矽酸鈣、鋁矽酸鈉、鋁矽酸鈉鈣(水合物)、矽酸三鈣)；硫化化合物(例如，乙基黃原酸鉀(potassium ethyl xanate)、二乙基二硫胺基甲酸鈉、二乙基二硫磷酸、硫脲、硫酸鎂)；合成巨環化合物(例如，六甲基-[14]-4,11-二烯 N_4 ，2.2.2-穴狀化合物)；聚合物(例如，聚伸乙基亞胺、聚甲基丙烯醯基丙酮、聚(對乙基基苳基亞胺基二乙酸))；磷酸(例如，氨基三亞甲基磷酸、伸乙基二胺四-(亞甲基磷酸)、羥基伸乙基二磷酸)或其組合。

存在於本發明之經口劑型中之螯合劑之量將取決於所選之特定螯合劑或藥劑(亦即，螯合劑之混合物)。通常，該量基於該劑型之總重量將在自約0.5重量%至約15重量%，較佳自約0.75重量%至約10重量%，及最佳自約1重量%至約5重量%之範圍內變化。

本發明之固體劑型可藉由醫藥技術領域中通常已知的任何方法(諸如濕法製粒、結塊及/或乾燥混合芬戈莫德與所選之賦形劑並使顆粒、聚集物或混合物形成錠劑)來製造。因為芬戈莫德之經口劑量係5 mg或更少，通常在約0.25 mg至約1.0 mg之範圍內，因此製造具有芬戈莫德之均勻性及一致性分佈(亦即，含量均勻性)之固體劑型(諸如錠劑)可為困難的。本發明之劑型顯示芬戈莫德在整個劑型中之一致性分佈且更重要地，顯示芬戈莫德於整個組合物摻合物中之一致性分佈，該組合物摻合物用以在將組合物摻合物壓製成錠劑前填充錠劑模。此組合物摻合物中之一致性分佈意謂取自相同組合物摻合物之樣品以芬戈莫德之量計將不偏離超過5%，較佳將不偏離超過3%，及最

佳將不偏離超過2%。此外，若本發明之劑型係錠劑，則該錠劑中之芬戈莫德之含量應係該錠劑之理論量之約90%至約110%且該錠劑之分部或可分部分亦應含有錠劑之分部之理論量之約90%至約110%，較佳約93%至約107%，及最佳約95%至約105%。藉助於實例，若根據本發明製得之錠劑含有1 mg目標量或理論量芬戈莫德，則可接受之錠劑之樣品可含有約0.9 mg至約1.1 mg。若1 mg錠劑一分為二，則各一半應含有0.5 mg目標量或理論量芬戈莫德，可接受之經均分之錠劑之樣品可含有約0.45 mg至約0.55 mg芬戈莫德。

若本發明之劑型係錠劑，則其可包含將容許該錠劑分為分部或部分之刻痕、曲折或去質量區域，藉此容許向病患投與分開劑量或子劑量。例如，若本發明之錠劑含有1 mg目標量或理論量芬戈莫德，則可將該錠劑分為兩個近似相等之等分以如可藉由醫師指示而容許向病患投與單一0.5 mg劑量。同樣地，可將0.5 mg錠劑分為兩個0.25 mg之等分。藉由沿該錠劑之既定刻痕、曲折或去質量區域折斷該錠劑可精確分割。該既定刻痕、曲折或去質量區域可在該錠劑之一或多個表面上。例如，該既定刻痕、曲折或去質量區域可在該錠劑之頂部、底部、側面、頂部及底部或頂部、底部及側面。可使該刻痕、曲折或去質量區域在藉由採用產生該刻痕、曲折或去質量區域之模形狀之壓縮步驟期間形成錠劑。亦可在已形成錠劑後形成該刻痕、曲折或去質量區域，諸如藉由使用雷射移除錠劑材料之一部分。

在本發明之某些實施例中，本發明之固體劑型可藉由將芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽(諸如HCl鹽)連同額外之醫藥賦形劑(諸如黏合劑、助溶劑、抗氧化劑、螯合劑及其混合物)溶解或懸浮於合適之溶劑(諸如水)、有機溶劑(諸如C₁-C₆分支鏈或直鏈醇、醚、酯或酮或其混合物)中並將所得之芬戈莫德溶液噴塗於包含至少一種醫藥上可接受之賦形劑(諸如糖醇、填充劑或其混合物)之基質上以產生芬戈莫

德顆粒來製造。若需要則可乾燥及定尺寸該等芬戈莫德顆粒。經乾燥及定尺寸之芬戈莫德顆粒可摻合額外之醫藥賦形劑(諸如潤滑劑)並壓縮成錠劑。

在某些實施例中，本發明之固體劑型係藉由將芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽(諸如HCl鹽)連同至少一種助溶劑及額外之醫藥賦形劑(諸如MFC、填充劑(包括糖醇)、黏合劑、抗氧化劑、螯合劑及其混合物)溶解於合適之溶劑(諸如水)、有機溶劑(諸如C₁-C₆分支鏈或直鏈醇、醚、酯或酮或其混合物)中並將所得之芬戈莫德溶液噴塗於包含至少一種醫藥上可接受之賦形劑(諸如MFC、糖醇、填充劑或其混合物)之基質上以產生芬戈莫德顆粒來製造。若需要則可乾燥及定尺寸該等芬戈莫德顆粒。經乾燥及定尺寸之芬戈莫德顆粒可摻合額外之醫藥賦形劑(諸如潤滑劑)並壓縮成錠劑。在某些實施例中，此方法中採用之助溶劑係環糊精且應以完全錯合芬戈莫德之量使用。較佳地，芬戈莫德相對於環糊精之重量比率應係至少約1:5至約1:40或更高，較佳至少約1:7.5至約1:30，最佳至少約1:10至約1:20。在其他實施例中，此方法中採用之助溶劑係表面活性劑，較佳離子表面活性劑，及最佳陰離子表面活性劑。若採用離子表面活性劑，則其應以至少約1:0.5至約1:10或更高，較佳至少約1:0.75至約1:8及最佳至少約1:1至約1:5之芬戈莫德相對於離子表面活性劑之重量比率存在。此實施例中採用之陰離子助溶劑可在製造過程期間(亦即，在製造製粒液體期間或在噴霧乾燥步驟期間)與芬戈莫德形成鹽、共軛物、錯合物或與芬戈莫德共沈澱。在某些採用陰離子表面活性劑(諸如月桂硫酸鈉)之實施例中，陰離子表面活性劑相對於芬戈莫德之莫耳比率就存在於該劑型中之各莫耳芬戈莫德而言，應在自約0.5莫耳陰離子表面活性劑至約3莫耳之陰離子表面活性劑之範圍內變化，就存在於該劑型中之各莫耳芬戈莫德而言，較佳約0.75莫耳陰離子表面活性劑至約2莫耳陰離子表

面活性劑及就存在於該劑型中之各莫耳芬戈莫德而言，最佳約0.85莫耳陰離子表面活性劑至約1.5莫耳陰離子表面活性劑。

在本發明之某些實施例中，本發明之固體劑型可藉由乾燥混合芬戈莫德及至少一種醫藥上可接受之賦形劑(諸如MFC、糖醇、抗氧化劑、填充劑或其混合物)來製造。然後用合適之溶劑(諸如水)、有機溶劑(諸如C₁-C₆分支鏈或直鏈醇、醚、酯或酮或混合物)製粒該乾燥混合物。包含合適溶劑之製粒液體亦可包含一或多種醫藥賦形劑(諸如黏合劑、助溶劑、抗氧化劑、螯合劑及其混合物)。若需要則可乾燥及定尺寸該等芬戈莫德顆粒。經乾燥及定尺寸之芬戈莫德顆粒可摻合額外之醫藥賦形劑(諸如潤滑劑)並壓縮成錠劑。

在一項實施例中，本發明之固體劑型係藉由首先製造藥物/MFC(較佳CAF糖醇、液體組合物)來製造。該藥物/MFC液體組合物包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、至少一種MFC(較佳至少一種CAF糖醇)、醫藥上可接受之溶劑、視需要至少一種助溶劑及視需要至少一種抗氧化劑。該醫藥上可接受之溶劑可為水、有機溶劑或其組合。該有機溶劑可為常用於製造醫藥產品(諸如醇、醚及酯)之任何有機溶劑。一些較佳有機溶劑係丙酮及C₁至C₆醇(諸如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇及其組合)。

芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽可溶解或懸浮於藥物/MFC液體組合物中。較佳地，使芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽溶解於藥物/MFC液體組合物中且該MFC包含至少一種CAF糖醇。

在採用CAF糖醇之實施例中，應將CAF糖醇溶解於藥物/CAF糖醇液體組合物中。據信將CAF糖醇溶解於藥物/CAF糖醇液體組合物之醫藥上可接受之溶劑中將容許該CAF糖醇轉化成非晶型且藉此以部分或大體上非晶型存在於本發明之固體劑型中。

在某些實施例中，亦可將NCF糖醇溶解或懸浮於藥物/MFC液體

組合物中。亦可將額外之醫藥賦形劑溶解或懸浮於藥物/MFC液體組合物中。

可乾燥含有或不含有NCF糖醇及額外之醫藥賦形劑(諸如助溶劑及抗氧化劑)之藥物/MFC液體組合物以產生藥物/MFC基質。該乾燥步驟可藉由噴霧乾燥、冷凍乾燥、真空乾燥、烘箱乾燥或其組合完成。

若採用噴霧乾燥步驟，則使用已知的習知噴霧乾燥裝置，諸如彼等描述於以引用之方式併入本文中之美國專利案第5,587,180號及 *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*，第22版(2013)，第791至792頁中者乾燥含有或不含有NCF糖醇及額外之醫藥賦形劑之藥物/MFC液體組合物。藉由噴霧乾燥藥物/MFC液體組合物產生之粉末可與額外之糖醇(諸如NCF糖醇)及醫藥上可接受之賦形劑混合並進一步加工成本發明之固體劑型。據信藉由噴霧乾燥步驟產生之粉末將含有包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽及MFC賦形劑之基質。若該MFC賦形劑包含至少一種CAF糖醇，則該CAF糖醇完全或大體上部分以非晶型存在於該粉末或基質中。

或者，可藉由使用如通常藉由以引用之方式併入本文中之 *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*，第22版(2013)，第956至957頁中描述之習知流體床製粒器噴霧乾燥含有或不含有NCF糖醇及額外之醫藥賦形劑(諸如助溶劑及抗氧化劑)之藥物/MFC液體組合物。在此實施例中，在噴塗藥物/MFC液體組合物之流體化床中之基質可為糖醇、先前描述之醫藥上可接受之賦形劑中之一者或其組合。在一項較佳之實施例中，流體化床中之該基質包含所有或部分存在於固體劑型中之NCF糖醇。藉由藥物/MFC液體組合物之此噴霧乾燥所產生之經塗層之基質可與額外之糖醇(諸如NCF糖醇)及醫藥上可接受之賦形劑混合且進一步加工成本發明之固體劑型。據信該基質上之塗層將含有包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽及MFC賦形劑之基質。

若該MFC賦形劑包含至少一種CAF糖醇，則該CAF糖醇可完全或大體上部分以非晶型存在於該基質中。若助溶劑存在於該液體組合物中，則該塗層亦可全部或部分包含芬戈莫德及助溶劑之鹽、共軛物、錯合物或共沈澱。

在另一項實施例中，可將芬戈莫德連同額外之醫藥賦形劑(諸如糖醇、助溶劑及抗氧化劑)溶解、懸浮或分散於合適之溶劑中且可使用習知冷凍乾燥或凍乾設備及方法(諸如彼等描述於以引用之方式併入本文中之美國專利案第4,371,516號及4,767,789號及*Remington, The Science and Practice of Pharmacy*，第22版(2013)，第891至894頁中者)冷凍乾燥所得之芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液。在此實施例中，可將該芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液填入預成形模具中，然後經凍乾，從而當場產生本發明之固體劑型，且可針對分配密封及包裝該等模具。若待藉由此方法當場製造該固體劑型，則較佳係至少一種糖醇(諸如CAF及/或NCF糖醇)及任何額外之醫藥上可接受之賦形劑(諸如黏合劑)將在冷凍乾燥或凍乾前包括於芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液中。亦據信若CAF糖醇包括於芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液中，則所得之當場形成之固體劑型將含有包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物及CAF糖醇之基質，其中該CAF糖醇係完全或大體上部分以非晶型存在。在另一實施例中，經冷凍乾燥之組合物可藉由結合及/或混合該經冷凍乾燥之組合物與額外之醫藥上可接受之賦形劑(諸如NCF糖醇)及潤滑劑進一步處理且進一步加工成本發明之固體劑型。此外，據信所得之混合物將含有包含包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物及CAF糖醇之基質之經冷凍乾燥之顆粒，其中該CAF糖醇係完全或大體上部分以非晶型存在。亦據信若該芬戈莫德及助溶劑包括於液體組合物中，則其將完全或部分作為芬戈莫德及助溶劑之鹽、共軛物或錯合物存在於固體基質中。

在另一實施例中，可將芬戈莫德與或不與額外之醫藥賦形劑(諸如CAF糖醇、NCF糖醇、助溶劑及抗氧化劑)溶解、懸浮或分散於合適之溶劑中且可使用設備及方法(諸如彼等描述於以引用之方式併入本文中之美國專利案第5,298,261號中者)真空乾燥所得之芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液。在此實施例中，如用冷凍方法，可將芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液填入預成形模具中，然後經凍乾，從而當場產生本發明之固體劑型，且可針對分配密封及包裝該等模具。若待藉由此方法當場製造該固體劑型，則糖醇及任何額外之醫藥上可接受之賦形劑(諸如黏合劑)應存在於芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液中。據信在其中亦在芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液中含有CAF糖醇之實施例中製造當場形成之固體劑型將產生包含芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽及CAF糖醇之基質，其中該CAF糖醇係完全或大體上部分以非晶型存在。在另一實施例中，經真空乾燥之組合物可藉由結合及/或混合經真空乾燥之組合物與額外之醫藥上可接受之賦形劑(諸如NCF糖醇及潤滑劑)進一步處理且進一步加工成本發明之固體劑型。此外，據信所得之混合物將含有經真空乾燥之顆粒，其包含含有芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽及CAF糖醇之基質，其中該CAF糖醇係以完全或大體上部分以非晶型存在。亦據信若該芬戈莫德及助溶劑包括於液體組合物中，則其可完全或部分作為芬戈莫德及助溶劑之鹽、共軛物或錯合物存在於固體基質中。

在本發明之某些實施例中，由前述實施例之乾燥步驟產生之芬戈莫德基質可與額外之醫藥上可接受之賦形劑組合並形成向病患投與之錠劑、顆粒或丸劑。

若在本發明中採用環糊精，則應在將芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液施加於基質上前將其併入上文描述之芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液中。其中連同任何額外之所需之賦形劑(諸如MFC、黏合劑或

抗氧化劑)向溶液、懸浮液或分散液中添加環糊精及芬戈莫德之順序並非決定性的，但應攪拌包含環糊精之芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液足夠時間以容許芬戈莫德與環糊精錯合。

若在本發明中採用陰離子表面活性劑，則應在芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液施加於基質上前將其併入上文描述之芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液中。其中連同任何額外之所需之賦形劑(諸如MFC、黏合劑或抗氧化劑)向溶液、懸浮液或分散液中添加陰離子表面活性劑及芬戈莫德之順序並非決定性的，但應攪拌包含陰離子表面活性劑之芬戈莫德溶液、懸浮液或分散液足夠時間以容許芬戈莫德與陰離子表面活性劑反應(若需要此類反應)。

本發明之固體劑型亦可藉由乾燥摻合芬戈莫德與至少一種糖醇及至少一種額外之醫藥賦形劑(諸如潤滑劑)及視需要抗氧化劑並將該乾燥摻合物直接乾燥摻合成錠劑來製造。或者，可乾燥摻合芬戈莫德與至少一種糖醇及至少一種額外之醫藥賦形劑並使用輥壓器或錠劑模壓縮。碾壓或研磨所得之經壓縮之材料以產生可進一步處理之芬戈莫德聚集物，諸如在形成最終劑型(亦即，錠劑、丸劑或顆粒)前摻合潤滑劑。

一經製得最終錠劑、顆粒或丸劑，則其將經受諸如描述於以引用之方式併入本文中之美國專利案第6,465,009號中之增濕作用步驟及乾燥步驟。更具體言之，為提供既快速崩解亦具有相對較大強度(硬度增強)之錠劑、顆粒或丸劑，本發明之此實施例之方法提供兩個步驟之處理，其包括增濕作用步驟及乾燥步驟。可於其中可精確控制溫度及濕度兩者之單一環境室中進行兩種處理。可獲得許多影響此等步驟之方式且本發明不限制於任何特定裝置之用途。

增濕作用步驟之處理條件應設置在相較於乾燥步驟更低之溫度及更高之濕度水平(更高之相對濕度)。可藉由例行測試及取決於個別

調配物之處理條件之最佳化達成所需之最終產品性質。

在增濕作用步驟中，水被吸收至錠劑、顆粒或丸劑中。當亦可充當MFC之水溶性聚合物黏合劑存在於錠劑、顆粒或丸劑中時此吸收增強，因為該黏合劑及錠劑、顆粒或丸劑吸水即膨脹，容許該調配物之其他組分之更徹底潤濕(水合作用)及潤濕劑(水)更深滲透入錠劑內部。在乾燥過程中，自錠劑、顆粒或丸劑中移除水。乾燥過程中之水之此損失導致更硬錠劑。其他已顯示短增濕作用步驟(10秒至30分鐘)後，接著乾燥，導致具有相對軟內部(如藉由壓縮步驟中之力之量測定)及相對硬外(外部)表面層之錠劑。結果係具有足以進一步包裝、運輸及處理又仍可在放置於口腔中時快速崩解之硬度之錠劑。

在不同之實施例中，增濕作用步驟中之相對濕度(RH)係約50%至100%，較佳約60%至約85%及最佳約65%至約80%；增濕作用步驟持續約5分鐘至約12小時，較佳約15分鐘至約6小時，及最佳約30分鐘至約3小時；且進行增濕作用步驟之溫度可為約20°C至約50°C，較佳約25°C至約45°C。

不同乾燥條件可用以達成所需之劑型硬度，該劑型硬度在劑型乾燥後量測。此乾燥步驟通常在烘箱中在30°C至75°C之溫度下進行。該溫度應設置為低於該錠劑、顆粒或丸劑中之組分之熔點但高於室溫。乾燥時間可取決於劑型及乾燥條件而變化。通常，應乾燥該劑型直至其具有如藉由標準醫藥量測(諸如Karl Fisher)測定之小於5%，較佳小於4%，及最佳小於3%之水分含量。

若根據本發明製造之固體劑型係錠劑、顆粒或丸劑，則其應顯示在約5牛頓(N)至約350.0 N，較佳約10N至約250 N，及最佳約15 N至約150N之範圍內之硬度。

若根據本發明製造之固體劑型係錠劑、顆粒或丸劑(特別係經受增濕作用及乾燥之固體劑型)，則其應顯示小於2%，較佳小於1.5%，

及最佳小於1.0%之脆度。

本發明之固體劑型之實施例可在小於2.5分鐘，較佳小於2.0分鐘，及最佳小於1.5分鐘內溶解於病患口腔中。

當使用USP崩解裝置及方法測試時，本發明之固體劑型之實施例可在小於2.5分鐘，較佳小於2.0分鐘，及最佳小於1.5分鐘內崩解。

本發明之固體劑型應係穩定的。更具體言之，當在密封瓶(較佳密封之塑膠瓶，諸如高密度聚乙烯瓶(有或無乾燥劑)或密封之鋁箔袋(有或無乾燥劑))中，在約25℃及約60%相對濕度下將固體劑型儲存至少三個月，較佳至少六個月及最佳至少一年及/或在約40℃及約75%相對濕度下將固體劑型儲存一個月、兩個月或三個月時，本發明之固體劑型將含有約2.0%或更少之任何個別芬戈莫德降解產物，較佳約1.5%或更少之任何個別芬戈莫德降解產物，及最佳約1.0%或更少之任何個別芬戈莫德降解產物。

當在密封瓶(較佳密封之塑膠瓶，諸如高密度聚乙烯瓶(有或無乾燥劑)或密封之鋁箔袋(有或無乾燥劑))中，在約25℃及約60%相對濕度下將固體劑型儲存至少三個月，較佳至少六個月，及最佳至少一年及/或在約40℃及約75%相對濕度下將固體劑型儲存一個月、兩個月或三個月時，本發明之固體劑型亦應含有約2.5%或更少，較佳約2.0%或更少，及最佳約1.5%或更少之總量之芬戈莫德降解產物。

本發明之固體經口劑型應顯示生物等效於市售GILENYA®膠囊產品之藥物動力學概況。如本文使用，根據美國食品及藥物管理局(「FDA」)定義使用「生物等效」。對FDA之生物等效性測定之更詳細描述可參見以引用之方式併入本文中之用於針對經口投與之藥物產品之工業生物利用度及生物等效性研究之FDA指導(FDA's Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products)-總則，2003年3月及用於建立生物等效性

之工業統計方法之FDA指導(FDA's Guidance for Industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence)，2001年1月中。FDA在其2011年8月芬戈莫德指導草案中推薦進行兩種藥物動力學研究以建立相對於市售GILENYA®膠囊產品之生物等效性。第一項研究係單一劑量雙向交叉研究，其中在禁食條件下向健康男性及非孕女性投與總劑量為1.5 mg芬戈莫德之三(3)個 0.5 mg GILENYA®膠囊及類似1.5 mg劑量之測試產品。除在進食(非禁食)條件下給藥外，第二項研究與第一項研究類似。出於本發明之目的，若相較於GILENYA®膠囊(參考產品)，針對本發明之固體經口劑型(測試產品)之 C_{max} 及AUC之對數轉化比率使用90%置信區間顯示在80至125%內，則將認為本發明之固體經口劑型生物等效於市售GILENYA® 膠囊產品。 C_{max} 及AUC之對數轉化比率可獲得自在進食、禁食或在進食及空腹兩者條件下之單一劑量或多劑量隨機交叉研究。

在本發明之某些實施例中，在空腹條件下向健康男性及非孕女性個體投與單一劑量之本發明之劑型後，該等個體應顯示達成最大芬戈莫德濃度之時間(T_{max})係約8至約40小時，較佳約10至約35小時及最佳約12至約30小時，經劑量調節之最大芬戈莫德濃度($C_{max/劑量}$)係約0.50 ng/ml/mg至約2.0 ng/ml/mg，較佳約0.55 ng/ml/mg至約1.50 ng/ml/mg，及最佳約0.60 ng/ml/mg至約1.25 ng/ml/mg及經劑量調節之血漿濃度下面積($AUC_{0-\infty/劑量}$)係約100ng·hr/ml/mg至約300 ng·hr/ml/mg，較佳約125ng·hr/ml/mg至約275 ng·hr/ml/mg及最佳約150 ng·hr/ml/mg至約250 ng·hr/ml/mg。

本發明之另一實施例係藉由使芬戈莫德與陰離子 C_{10} - C_{30} 羧酸、陰離子 C_{10} - C_{30} 醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物反應所形成之芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物及含有藉由使芬戈莫德與陰離子 C_{10} - C_{30} 羧酸、陰離子 C_{10} - C_{30} 醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其

混合物反應所形成之芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物之固體劑型。可藉由將芬戈莫德鹽(諸如芬戈莫德HCl)溶解於合適之溶劑(諸如水)、有機溶劑(諸如C₁-C₆分支鏈或直鏈醇、醚、酯或酮或其混合物)中，向該芬戈莫德溶液中添加陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物並混合所得之反應物質來形成該芬戈莫德/陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽、共軛物或錯合物。或者，可將該陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物溶解於合適之溶劑中，向陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物溶液中添加芬戈莫德HCl並混合所得之反應物質。亦可藉由將芬戈莫德HCl溶解於合適之溶劑中，將陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物溶解於合適之溶劑中，合併芬戈莫德溶液及陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物溶液並混合所得之反應物質來形成該芬戈莫德/陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽、共軛物或錯合物。藉由習知技術(諸如蒸發或過濾)自所得之反應物質中移除溶劑以分離芬戈莫德/陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物鹽、共軛物或錯合物。經分離之芬戈莫德/陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物之鹽、共軛物或錯合物可用於本發明之固體劑型中。經分離之芬戈莫德/陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物之鹽、共軛物或錯合物亦可用於不含有糖醇之固體劑型中。

反應物質中陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽化合物相對於芬戈莫德之莫耳比率就存在於反應

物質中之各莫耳芬戈莫德而言，應在自約0.5莫耳陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽化合物至約3莫耳陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽化合物，就存在於反應物質中之各莫耳芬戈莫德而言，較佳應在自約0.75莫耳陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽化合物至約2莫耳陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽化合物及就存在於反應物質中之各莫耳芬戈莫德而言，最佳應在自約0.85莫耳陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽化合物至約1.5莫耳陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽化合物之範圍內變化。在一項較佳實施例中，反應物質中採用之陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物係陰離子硫酸鹽或陰離子亞硫酸鹽化合物(諸如偏亞硫酸鈉)或陰離子有機硫酸鹽或陰離子有機亞硫酸鹽化合物(諸如陰離子C₁₀-C₃₀羧酸硫酸鹽)或陰離子C₁₀-C₃₀醇硫酸鹽或其組合。可使用之陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽化合物之實例包括(但不限於)月桂硫酸鈉、油酸鈉、或十四烷基硫酸鈉。

在製造本發明之固體劑型期間或作為製造本發明之固體劑型之一部分，亦可形成芬戈莫德/陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽鹽、共軛物或錯合物。

在本發明之一項實施例中，提供一種經口崩解之錠劑，其包含：

- (a) 0.1 mg至1.0 mg芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物，及
- (b) 至少一種糖醇，及

其中該錠劑顯示小於2%之脆度且當使用USP崩解裝置測試時在小於2.5分鐘內崩解。

在本發明之一項實施例中，提供一種穩定之經口崩解之錠劑，其包含：

- (a) 0.1 mg至1.0 mg芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物，及
- (b) 至少一種糖醇，
- (c) 助溶劑，及

其中該錠劑顯示小於2%之脆度且當使用USP崩解裝置測試時在小於2.5分鐘內崩解，及其中當在密封瓶或鋁箔袋中在約40℃及約75%相對濕度下將固體醫藥劑型儲存一個月時，該錠劑含有約2.0%或更少之任何個別芬戈莫德降解產物及約2.5%或更少之總量之芬戈莫德降解產物。

在本發明之一項實施例中，提供一種生物等效於0.5 mg GILENYA®膠囊之穩定之經口崩解之錠劑，其包含：

- (a) 0.5mg芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物，及
- (b) 至少一種糖醇，
- (c) 助溶劑，及

其中該錠劑顯示小於2%之脆度且當使用USP崩解裝置測試時在小於2.5分鐘內崩解，及

其中當在密封瓶或鋁箔袋中在約40℃及約75%相對濕度下將固體醫藥劑型儲存一個月時，該錠劑含有約2.0%或更少之任何個別芬戈莫德降解產物及約2.5%或更少之總量之芬戈莫德降解產物，且使用90%置信區間，該錠劑相對於該 GILENYA®膠囊之經對數轉化之 C_{max} 及 AUC_{0-t} 比率在80-125%內。

在本發明之一項實施例中，提供一種生物等效於 0.5 mg GILENYA®膠囊之穩定之經口崩解之錠劑，其包含：

- (a) 0.5mg芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物，及
- (b) 至少一種糖醇，
- (c) 助溶劑，及

其中該錠劑顯示小於2%之脆度且當使用USP崩解裝置測試時在小於2.5分鐘內崩解，及

其中當在密封瓶或鋁箔袋中在約40℃及約75%相對濕度下將固體醫藥劑型儲存一個月時，該錠劑含有約2.0%或更少之任何個別芬戈莫德降解產物及約2.5%或更少之總量之芬戈莫德降解產物，及

其中，在禁食條件下單一劑量投與固體醫藥劑型後，達成最大芬戈莫德濃度之時間(T_{max})係約8至約40小時，經劑量調節之最大芬戈莫德濃度($C_{max/劑量}$)係約0.50至約2.0 ng/ml/mg及經劑量調節之血漿濃度下面積($AUC_{0-\infty/劑量}$)係約100至約300 ng.hr/ml/mg。

就特別佳之實施例而言，本發明提供一種經口崩解之錠劑，其包含：

- (a) 0.1至1.0重量%之芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物，較佳係芬戈莫德HCl，
- (b) 0.1至2.0重量%之表面活性劑，較佳係離子表面活性劑，更佳係月桂硫酸鈉，
- (c) 70至95重量%之NCF糖醇，較佳選自由甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、蔗糖、麥芽糖及其組合組成之群，更佳係甘露糖醇，
- (d) 1至10重量%之CAF糖醇，較佳選自由麥芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、異麥芽糖醇及其組合組成之群，更佳係乳糖醇，
- (e) 0.5至5重量%之黏合劑，較佳係聚維酮，更佳係聚維酮

K30，及

(f) 0.1至3重量%之潤滑劑，較佳係硬脂富馬酸鈉或硬脂酸鎂，更佳係硬脂酸鎂，

基於該錠劑之總重量計。

就特別佳之實施例而言，本發明提供一種經口崩解之錠劑，其包含：

(a) 0.1至1.0重量%之芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物，較佳芬戈莫德HCl，

(b) 1.0至10.0重量%之助溶劑，較佳係環糊精或其衍生物，更佳係經丙基- β -環糊精，

(c) 60至95重量%之NCF糖醇，較佳選自由甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、蔗糖、麥芽糖及其組合組成之群，更佳係甘露糖醇，

(d) 1至10重量%之CAF糖醇，較佳選自由麥芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、異麥芽糖醇及其組合組成之群，更佳係乳糖醇，

(e) 0.5至5重量%之黏合劑，較佳係聚維酮，更佳係聚維酮K30，及

(f) 0.1至3重量%之潤滑劑，較佳係硬脂富馬酸鈉或硬脂酸鎂，更佳係硬脂酸鎂，

基於該錠劑之總重量計。

本發明亦提供一種治療需此種治療之病患中之多發性硬化症之方法，其包括以如本文描述之組合物或錠劑之形式投與有效量之芬戈莫德或其任何醫藥上可接受之形式。

本發明亦提供用於治療多發性硬化症之本文描述之組合物或錠劑。

本發明亦提供本文描述之組合物或錠劑於製造用於治療多發性硬化症之藥劑之用途。

本發明亦提供用於製造治療多發性硬化症之藥劑，其包含如本文描述之組合物或錠劑。

本文之術語多發性硬化症(MS)亦包含MS之亞型，例如復發緩解性MS (RRMS)、慢性漸進性MS (CPMS)及其亞型原發性漸進性MS (PPMS)及漸進性復發性MS (PRMS)及繼發性漸進性MS (SPMS)。

除非另有定義，否則根據以引用之方式併入本文中之美國藥典 (USP) 38 (2015)之總章進行本文參考之測試方法：

使用USP38，總章<1217>中描述之方法及裝置進行硬度測試及n=4。

使用USP38，總章<701>框架總成中描述之方法及裝置進行崩解測試及n=3。

使用USP 38總章<1216>中描述之方法及裝置及採用約1公克錠劑進行脆度測試。

較佳實施例之描述

僅藉助於實例提供以下內容且不得以任何方式意欲限制本發明。

實例1

可藉由將芬戈莫德溶解於乳糖醇之水溶液中製造快速崩解之芬戈莫德錠劑。將該溶液噴塗於甘露糖醇上及然後乾燥。過篩所得之產物且在壓縮成錠劑前與其他賦形劑摻合。該等錠劑應具有以下組成：

芬戈莫德HCl	0.56 mg*
乳糖醇	20 mg
甘露糖醇	177.44 mg
硬脂酸鎂	2 mg

*相當於0.5 mg芬戈莫德

將該等錠劑放置於濕度室中並在25℃至30℃下曝露於85%相對濕度約6小時。增濕作用後，在約40℃至45℃及30%相對濕度下將該等

錠劑乾燥約6小時。

實例2

可藉由將芬戈莫德溶解於乳糖醇及甘露糖醇之水溶液中製造快速崩解之芬戈莫德錠劑。噴霧乾燥該溶液以產生固體粉末。所得之產物摻合潤滑劑並壓縮成錠劑。該等錠劑應具有以下組成：

芬戈莫德HCl	0.56 mg*
乳糖醇	20 mg
甘露糖醇	177.44 mg
硬脂酸鎂	2 mg

*相當於0.5 mg芬戈莫德

將該等錠劑放置於濕度室中並在25℃至30℃下曝露於85%相對濕度約6小時。增濕作用後，在約40℃至45℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約6小時。

經增濕及乾燥之錠劑應顯示大於2.5千磅之硬度，小於2%之脆度且當放置於USP崩解裝置中時應在小於60秒內崩解。

實例3

可藉由凍乾明膠、乳糖醇及甘露糖醇之水溶液製造快速崩解之芬戈莫德錠劑。將該溶液轉移至熱形成之氣泡托架中並冷凍乾燥以形成錠劑。該等錠劑應具有以下組成：

芬戈莫德HCl	0.1-5%
乳糖醇	5-25%
甘露糖醇	50-95%
明膠	0.5-5%
助溶劑	0-10%

在-45℃之儲架溫度下冷凍乾燥該等氣泡托架。然後在50℃至55℃之儲架溫度下將所得之產物熱乾燥四小時。

實例4

可藉由實例1中描述之方法製造快速崩解之芬戈莫德錠劑，其中該錠劑具有以下組成：

芬戈莫德HCl	0.1-5%
MFC賦形劑	2.5-25%
NCF糖醇	50-95%
黏合劑	0-5%
潤滑劑	0-2.5%
調味劑	0-2%
填充劑	0-20%
助溶劑	0-10%

實例5

可藉由實例2中描述之方法製造快速崩解之芬戈莫德錠劑，其中該錠劑具有以下組成：

芬戈莫德HCl	0.1-5%
MFC賦形劑	2.5-25%
NCF糖醇	50-95%
黏合劑	0-5%
潤滑劑	0-2.5%
調味劑	0-2%
填充劑	0-20%
助溶劑	0-10%

實例6

可藉由實例3中描述之方法製造快速崩解之芬戈莫德錠劑，其中該錠劑具有以下組成：

芬戈莫德HCl	0.1-5%
MFC賦形劑	2.5-25%
NCF糖醇	50-95%
黏合劑	0.1-10%

調味劑	0-2%
填充劑	0-20%
助溶劑	0-10%

實例7

製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	7A Mg/錠劑 [% (w/w)]	7B Mg/錠劑 [% (w/w)]
甘露糖醇160C	188.3 (92.55)	188.3 (92.55)
芬戈莫德HCl	0.6 (0.28)	0.6 (0.28)
月桂硫酸鈉	0.6 (0.28)	0.6 (0.28)
乳糖醇	6.0 (2.94)	6.0 (2.94)
聚維酮K30	4.0 (1.96)	4.0 (1.96)
硬脂富馬酸鈉	4.1 (2.0)	
硬脂酸鎂		0.602 (0.3)
總計	203.5 (100)	200.1 (100)

藉由將月桂硫酸鈉溶解於水中製造上述錠劑。接著攪拌添加芬戈莫德HCl、聚維酮及乳糖醇以產生製粒溶液。

將甘露糖醇添加至頂部噴霧流體化床製粒器中。將該製粒溶液噴塗於甘露糖醇上。乾燥並定尺寸所得之藥物分層之甘露糖醇顆粒，然後摻合硬脂富馬酸鈉或者硬脂酸鎂，並壓縮成9 mm圓形錠劑。

將該等錠劑放置於濕度室中並在30℃下曝露於75%相對濕度約0.5小時。增濕作用後，在約30℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約

2小時。

實例8

製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	8A Mg/錠劑 [% (w/w)]	8B Mg/錠劑 [% (w/w)]
甘露糖醇160C	184.43 (90.38)	184.43 (91.94)
芬戈莫德HCl	0.56* (0.27)	0.56* (0.28)
羥丙基-β-環糊精	5.0 (2.45)	5.0 (2.49)
乳糖醇	6.0 (2.94)	6.0 (2.99)
聚維酮K30	4.0 (1.96)	4.0 (1.99)
硬脂富馬酸鈉	4.08 (2.0)	
硬脂酸鎂		0.60 (0.3)
總計	204.07 (100)	200.59 (100)

*相當於0.50 mg芬戈莫德

藉由將羥丙基-β-環糊精溶解於水中製造上述錠劑。接著攪拌添加芬戈莫德HCl、聚維酮及乳糖醇以產生製粒溶液。

將甘露糖醇添加至頂部噴霧流體化床製粒器中。將該製粒溶液噴塗於甘露糖醇上。乾燥並定尺寸所得之藥物分層之甘露糖醇顆粒，然後摻合硬脂富馬酸鈉或硬脂酸鎂，並壓縮成9 mm圓形錠劑。

將該等錠劑放置於濕度室中並在30℃下曝露於75%相對濕度約0.5小時。增濕作用後，在約30℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約2小時。

實例9

製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	9A Mg/錠劑 [% (w/w)]	9B Mg/錠劑 [% (w/w)]
甘露糖醇160C	188.84 (94.01)	188.91 (95.63)
芬戈莫德HCl	0.56 (0.28)	0.56 (0.28)
羥丙基甲基纖維素 E5LV	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)
乳糖醇	4.14 (2.06)	4.14 (2.10)
聚維酮K30	2.76 (1.37)	2.76 (1.40)
硬脂富馬酸鈉	4.02 (2.0)	
硬脂酸鎂		0.60 (0.31)
總計	200.89 (100)	197.54 (100)

*相當於0.50 mg芬戈莫德

藉由將羥丙基甲基纖維素E5LV溶解於水中製造上述錠劑。接著攪拌添加芬戈莫德HCl、聚維酮及乳糖醇以產生製粒溶液。

將甘露糖醇添加至頂部噴霧流體化床製粒器中。將該製粒溶液噴塗於甘露糖醇上。乾燥並定尺寸所得之藥物分層之甘露糖醇顆粒，然後摻合硬脂富馬酸鈉或硬脂酸鎂，並壓縮成9 mm圓形錠劑。

將該等錠劑放置於濕度室中並在30℃下曝露於75%相對濕度約0.5小時。增濕作用後，在約30℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約2小時。

實例10

製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	10A Mg/錠劑 [% (w/w)]	10B Mg/錠劑 [% (w/w)]	10C Mg/錠劑 [% (w/w)]
甘露糖醇160C	185.7 (92.82)	185.7 (94.43)	189.9 (94.94)
芬戈莫德HCl	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)
乳糖醇	5.88 (2.94)	5.88 (2.99)	5.37 (2.68)
聚維酮K30	3.92 (1.96)	3.92 (1.99)	3.58 (1.79)
硬脂富馬酸鈉	4.00 (2.0)		
硬脂酸鎂		0.59 (0.3)	0.60 (0.3)
總計	200.06 (100)	196.65 (100)	200.01 (100)

*相當於0.50 mg芬戈莫德

藉由將乳糖醇及聚維酮溶解於水中製造上述錠劑。接著攪拌添加芬戈莫德HCl以產生製粒溶液。

將甘露糖醇添加至頂部噴霧流體化床製粒器中。將該製粒溶液噴塗於甘露糖醇上。乾燥並定尺寸所得之藥物分層之甘露糖醇顆粒，然後摻合硬脂富馬酸鈉或硬脂酸鎂，並壓縮成9 mm圓形錠劑。

將該等錠劑放置於濕度室中並在30℃下曝露於75%相對濕度約0.5小時。增濕作用後，在約30℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約2小時。

測試該等錠劑且其等顯示以下性質：

	10A Mg/錠劑 [% (w/w)]	10B Mg/錠劑 [% (w/w)]	10C Mg/錠劑 [% (w/w)]
硬度	8.3 N	7.7 N	38.3 N

崩解時間	21秒	18秒	19秒
脆度	5.05%	12.54%	0.0%

使用美國藥典38, (2015) (USP)總章 <1217>中描述之方法及裝置進行硬度測試及n = 4。

使用USP 38總章<701>框架總成(basket-rack assembly)中描述之方法及裝置進行崩解測試及n = 3。

使用USP 38總章<1216>中描述之方法及裝置及使用約1公克錠劑進行脆度測試。

實例11

製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	11A Mg/錠劑 [% (w/w)]	11B Mg/錠劑 [% (w/w)]
甘露糖醇160C	179.45 (87.93)	179.45 (89.45)
芬戈莫德HCl	0.56* (0.27)	0.56* (0.28)
羥丙基-β-環糊精	10.00 (4.90)	10.00 (4.99)
乳糖醇	6.0 (2.94)	6.0 (2.99)
聚維酮K30	4.0 (1.96)	4.0 (1.99)
硬脂富馬酸鈉	4.08 (2.0)	
硬脂酸鎂		0.60 (0.3)
總計	204.09 (100)	200.61 (100)

*相當於0.50 mg芬戈莫德

藉由將羥丙基-β-環糊精溶解於水中製造上述錠劑。接著攪拌添加芬戈莫德HCl、聚維酮及乳糖醇以產生製粒溶液。

將甘露糖醇添加至頂部噴霧流體化床製粒器中。將該製粒溶液噴塗於甘露糖醇上。乾燥並定尺寸所得之藥物分層之甘露糖醇顆粒，然後摻合硬脂富馬酸鈉或硬脂酸鎂，並壓縮成9 mm圓形錠劑。

將該等錠劑放置於濕度室中並在30℃下曝露於75%相對濕度約0.5小時。增濕作用後，在約30℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約2小時。

根據實例10中概述之程序測試該等錠劑且其等顯示以下性質：

	11A Mg/錠劑 [% (w/w)]	11B Mg/錠劑 [% (w/w)]
硬度	67.1 N	69.0 N
崩解時間	27秒	19秒
脆度	0.85%	0.65%

實例12

製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	12A Mg/錠劑 [% (w/w)]	12B Mg/錠劑 [% (w/w)]
甘露糖醇160C	186.12 (93.07)	186.12 (93.07)
芬戈莫德HCl	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)
偏亞硫酸鈉	0.56 (0.28)	0.56 (0.28)
乳糖醇	5.25 (2.62)	5.25 (2.62)
聚維酮K30	3.50 (1.75)	3.5 (1.75)
硬脂富馬酸鈉	4.00 (2.0)	
硬脂酸鎂		0.60 (0.3)
總計	200 (100)	197 (100)

*相當於0.50 mg芬戈莫德

藉由使用幾何技術乾燥摻合甘露糖醇、芬戈莫德HCl及偏亞硫酸鈉以形成有序乾燥混合物來製造上述錠劑。將該有序乾燥混合物添加至頂部噴霧流體化床製粒器中並用聚維酮及乳糖醇之水溶液製粒。乾燥並定尺寸所得之藥物顆粒，然後摻合硬脂富馬酸鈉或硬脂酸鎂，並壓縮成9 mm圓形錠劑。

將該等錠劑放置於濕度室中並在30℃下曝露於75%相對濕度約0.5小時。增濕作用後，在約30℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約2小時。

實例13

製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	13A Mg/錠劑 [% (w/w)]	13B Mg/錠劑 [% (w/w)]
甘露糖醇160C	186.57 (93.29)	189.9 (94.9)
芬戈莫德HCl	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)
丁基化羥基甲苯	0.10 (0.05)	0.10 (0.05)
乳糖醇	5.26 (2.63)	5.36 (2.68)
聚維酮K30	3.51 (1.75)	3.57 (1.79)
硬脂富馬酸鈉	4.00 (2.0)	
硬脂酸鎂		0.60 (0.3)
總計	200 (100)	200 (100)

*相當於0.50 mg芬戈莫德

藉由使用幾何技術乾燥摻合甘露糖醇、芬戈莫德HCl及丁基化羥

基甲苯以形成有序乾燥混合物來製造上述錠劑。將該有序乾燥混合物添加至頂部噴霧流體化床製粒器中並用聚維酮及乳糖醇之水溶液製粒。乾燥並定尺寸所得之藥物顆粒，然後摻合硬脂富馬酸鈉或硬脂酸鎂，並壓縮成9 mm圓形錠劑。

將該等錠劑放置於濕度室中並在30℃下曝露於75%相對濕度約0.5小時。增濕作用後，在約30℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約2小時。

根據實例10中概述之程序測試該等錠劑且其等顯示以下性質：

	13A Mg/錠劑 [% (w/w)]	13B Mg/錠劑 [% (w/w)]
硬度	45.4 N	40.7 N
崩解時間	35秒	15秒
脆度	1.65%	0.97%

實例14

製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	14A Mg/錠劑 [% (w/w)]	14B Mg/錠劑 [% (w/w)]
甘露糖醇160C	186.6 (94.9)	189.9 (94.9)
芬戈莫德HCl	0.56* (0.28)	0.56* (0.28)
丁基化羥基甲苯	0.10 (0.05)	0.10 (0.05)
EDTA二鈉	0.05 (0.03)	0.05 (0.03)
乳糖醇	5.26 (2.67)	5.26 (2.67)
聚維酮K30	3.51 (1.78)	3.51 (1.78)
硬脂酸鎂	0.60 (0.31)	0.60 (0.31)

總計	196.6 (100)	196.6 (100)
----	----------------	----------------

*相當於0.50 mg芬戈莫德

藉由使用幾何技術乾燥摻合甘露糖醇、芬戈莫德HCl、丁基化羥基甲苯及EDTA二鈉以形成有序乾燥混合物來製造錠劑14A。將該有序乾燥混合物添加至頂部噴霧流體化床製粒器中並用聚維酮及乳糖醇之水溶液製粒。乾燥並定尺寸所得之藥物顆粒，然後摻合硬脂酸鎂，並壓縮成9 mm圓形錠劑。

藉由使用幾何技術乾燥摻合甘露糖醇、芬戈莫德HCl及丁基化羥基甲苯以形成有序乾燥混合物來製造錠劑14B。將該有序乾燥混合物添加至頂部噴霧流體化床製粒器中並用聚維酮及乳糖醇之水溶液製粒。乾燥並定尺寸所得之藥物顆粒。將該EDTA二鈉溶解於水中並與硬脂酸鎂混合以形成硬脂酸鎂顆粒。在105℃下將該等硬脂酸鎂顆粒乾燥十分鐘，冷卻然後摻合，並將該等經乾燥及定尺寸之藥物顆粒壓縮成9 mm圓形錠劑。

將該等錠劑放置於濕度室中並在30℃下曝露於75%相對濕度約0.5小時。增濕作用後，在約30℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約2小時。

實例15

將實例7至14中製得之快速崩解之芬戈莫德錠劑包裝於鋁箔袋中並熱密封。將該等經密封之鋁箔袋儲存在60℃及60%相對濕度下。14天後，使用經驗證之HPLC方法論測試該等錠劑且雜質記錄如下：

實例	初始		7天		14天	
	最大單一雜質	總雜質	最大單一雜質	總雜質	最大單一雜質	總雜質
7A	ND	0.0%	0.13%	0.19%	0.10%	0.17%
7B	ND	0.0%	0.06%	0.18%	0.16%	0.39%
8A	0.07%	0.07%	0.25%	1.51%	0.42%	2.78%

8B	0.08%	0.08%	0.20%	1.64%	0.39%	3.0%
9A	ND	0.0%	2.00%	7.18%		
9B	ND	0.0%	0.67%	5.74%		
10A	0.19%	0.38%	0.73%	3.08%	0.84%	3.05%
10B	0.18%	0.36%	0.65%	11.45%	4.54%	24.52%
10C	ND	0.0%	0.31%	2.23%	0.81%	4.29%
11A	ND	0.0%	0.25%	1.02%	0.45%	2.43%
11B	ND	0.0%	0.17%	0.64%	0.25%	1.20%
12A	ND	0.0%	0.11%	0.27%	0.31%	1.24%
12B	ND	0.0%	0.11%	0.17%	0.11%	0.54%
13A	ND	0.0%	0.55%	1.28%	0.91%	2.75%
13B	ND	0.0%	0.21%	0.71%	0.49%	1.34%
14A	ND	0.0%	0.27%	0.89%	0.33%	1.01%
14B	ND	0.0%	0.22%	0.65%	0.35%	1.76%

實例16

製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	Mg/錠劑 [% (w/w)]
甘露糖醇160C	178.84 (89.42)
芬戈莫德HCl	0.56* (0.28)
羥丙基-β-環糊精	10.00 (5.00)
乳糖醇	6.0 (3.00)
聚維酮K30	4.0 (2.00)
硬脂酸鎂	0.60 (0.30)
總計	200.0 (100)

*相當於0.50 mg芬戈莫德

藉由將75 g羥丙基-β-環糊精溶解於300 g純化水中製造上述錠劑。接著將4.2 g芬戈莫德HCl、30 g聚維酮及45 g乳糖醇攪拌添加至

環糊精水溶液中以產生製粒溶液。

將1,341 g甘露糖醇添加至頂部噴霧流體化床製粒器中。將該製粒溶液噴塗於甘露糖醇上。乾燥並定尺寸所得之藥物分層之甘露糖醇顆粒，然後摻合5 g硬脂酸鎂，並壓縮成9 mm圓形錠劑。

將該等錠劑放置於濕度室中並在30℃下曝露於75%相對濕度約0.5小時。增濕作用後，在約30℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約2小時。

根據實例10中概述之程序測試經增濕及乾燥之錠劑且其等顯示以下性質：

硬度	69.8 N
崩解時間	20-26秒
脆度	0.38%

當使用USP II型(槳輪)以75 rpms於500 mL 0.1N HCl及0.2%月桂硫酸鈉中及37℃下測試時，經增濕及乾燥之錠劑亦顯示以下平均(n=3)活體外溶解概況：

時間(min)	5	10	15	20	30
%	85	98	99	99	100

將經增濕及乾燥之錠劑包裝於鋁氣泡卡中並儲存在60℃及60%相對濕度下。14天後，使用HPLC方法論測試該等錠劑且雜質概況記錄如下：

IMP RRT	初始	7天	14天
0.92	ND	0.34	0.72
1.05	ND	0.18	0.39
1.07	ND	0.09	0.14
1.14	ND	<0.05	0.15
1.18	ND	0.47	0.94
1.35	ND	ND	0.09
1.50	ND	0.17	0.25
總計	ND	1.25	2.68

ND=未偵測到

亦將包裝於鋁氣泡卡中之經增濕及乾燥之錠劑儲存在40℃及75%相對濕度下。一個月後，使用HPLC方法論測試該等錠劑且雜質概況記錄如下：

IMP RRT	初始	1個月
0.92	ND	0.07
1.140	ND	0.05
總計	ND	0.12

ND=未偵測到

實例17

製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	Mg/錠劑 (% w/w)
製粒1	
製粒溶液A	
純水	N/A*
芬戈莫德HCl	0.56 (0.28)
月桂硫酸鈉	0.56 (0.28)
聚維酮(Plasdone K29/32)	0.56 (0.28)
製粒溶液B	
純水	N/A*
單水合乳糖醇	3.00 (1.50)
聚維酮(Plasdone K29/32)	2.00 (1.00)
甘露糖醇(Pearlitol 160C)	93.00 (46.50)
製粒2	
製粒溶液C	

純水	N/A*
單水合乳糖醇	3.00 (1.50)
聚維酮(Plasdone K29/32)	2.00 (1.00)
甘露糖醇(Pearlitol 160C)	94.70 (47.35)
摻合物	
硬脂酸鎂	0.60 (0.30)

上述錠劑如下。

藉由以下方法製造製粒1：

-將8.4 g芬戈莫德HCl溶解於160 g純水中以產生芬戈莫德溶液；

-將7.8 g聚維酮溶解於160 g純水中同時混合並添加8.4 g月桂硫酸鈉以產生黏合劑溶液；

-將該黏合劑溶液緩慢泵入該芬戈莫德溶液中，均化經組合之溶液並添加額外之180 g純水；在個別容器中，將0.6 g聚維酮溶解於60 g純水中並將所得之聚維酮溶液添加至經均化之芬戈莫德/黏合劑溶液中以產生製粒溶液A；

-將45 g乳糖醇及30 g聚維酮溶解於299 g純水中以產生製粒溶液B；

-將1,395 g甘露糖醇添加至頂部噴霧流體化床製粒器中並將製粒溶液A及然後將製粒溶液B噴塗於甘露糖醇上。乾燥並定尺寸所得之藥物分層之甘露糖醇顆粒。

藉由以下方法製造製粒2：

-將45 g乳糖醇及30 g聚維酮溶解於600 g純水中以產生製粒溶液C；

-將1,421 g甘露糖醇添加至頂部噴霧流體化床製粒器中並將製粒

溶液C噴塗於甘露糖醇上。乾燥並定尺寸所得之顆粒。

組合製粒1及製粒2並摻合9 g硬脂酸鎂並將所得之摻合物壓縮成9 mm圓形錠劑。

將該等錠劑放置於濕度室中並在30℃下曝露於75%相對濕度約1小時。增濕作用後，在約30℃及30%相對濕度下將該等錠劑乾燥約2小時。

根據實例10中概述之程序測試經潤濕及乾燥之錠劑且其等顯示以下性質：

硬度	58.0 N
崩解時間	55-65秒
脆度	0.03%

當使用USP II型(槳輪)以75 rpms於500 mL 0.1N HCl及0.2%月桂硫酸鈉中及37℃下測試時，經增濕及乾燥之錠劑亦顯示以下平均(n=3)活體外溶解概況：

時間(min)	5	10	15	20	30
%	82	90	91	91	91

將經增濕及乾燥之錠劑包裝於鋁氣泡卡中並儲存在60℃及60%相對濕度下。14天後，使用HPLC方法論測試該等錠劑且雜質概況記錄如下：

IMP RRT	初始	7天	14天
0.91	ND	0.09	0.15
總計	ND	0.09	0.15

ND=未偵測到

亦將包裝於鋁氣泡卡中之經增濕及乾燥之錠劑儲存在40℃及75%相對濕度下。一個月後，使用經驗證之HPLC方法論測試該等錠劑且雜質概況記錄如下：

IMP RRT	初始	1個月
0.91	ND	ND
總計	ND	ND

ND=未偵測到

實例18

在單一中心、單一劑量、隨機、三處理組、平行研究中，向健康成年男性及未孕人類志願個體投與實例16及17之錠劑。二十四名個體完成該研究。各個體在空腹條件下接受單一劑量之以下處理：

處理1（測試產品1）：向8名個體投與三(3)個實例16之錠劑，其中將該等三個錠劑中之第一者放置於該個體之舌上。指示該個體容許將該第一錠劑保留於口腔中30秒，然後飲用50 mL水。針對第二及第三錠劑，順序重複此程序使得在約2分鐘或更少時間內投與所有三個錠劑；

處理2（測試產品2）：向8名個體投與三(3)個實例17之錠劑，其中將該等三個錠劑中之第一者放置於該個體之舌上。指示該個體容許將該第一錠劑保留於口腔中30秒，然後飲用50 mL水。針對第二及第三錠劑，順序重複此程序使得在約2分鐘或更少時間內投與所有三個錠劑；

處理3（參考產品）：向8名個體投與三(3)個市售0.5 mg GILENYA®膠囊及200 mL水。

給藥前收集8 mL血漿樣品及給藥後2、4、6、8、10、12、14、16、20、24、30、36、48、60、72、96及120小時用EDTA管收集4 mL血漿樣品並藉由LC/MS/MS方法分析芬戈莫德濃度。此研究之結果如下：

處理1 (測試產品1-實例16)

	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _½ (h)	RSQ
個體							
103	152.6	360.5	1.734	36.00	203.85	132.19	0.8385
106	105.1	162.2	1.368	30.00	113.79	97.14	0.9957
111	140.3	409.2	1.567	48.00	273.44	184.15	0.6093
114	151.7	305.5	1.932	12.00	165.05	105.72	0.8683
116	128.4	235.2	1.432	16.00	150.07	98.29	0.9838
117	102.5	197.4	1.385	30.00	158.19	102.89	0.8533
123	96.6	148.4	1.209	30.00	112.17	65.68	0.9999
126	140.1	229.3	1.612	30.00	123.69	74.93	0.9995
平均值	127.2	255.9	1.530	29.00	162.53	103.87	0.8935
SD	22.7	93.9	0.230	11.16	54.26	39.51	0.1348
CV(%)	17.9	36.7	15.1	38.5	33.4	38.0	15.1
中值	134.2	232.2	1.500	30.00	154.13	100.59	0.9260

處理2 (測試產品2-實例17)

	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _½ (h)	RSQ
個體							
104	116.0	254.6	1.304	36.00	191.49	126.83	0.9313
107	120.7	235.1	1.355	30.00	163.42	107.51	0.8293
110	128.4	242.4	1.633	12.00	157.42	105.58	0.9268
113	169.7	428.2	1.828	14.00	224.82	148.29	0.8844
118	106.3	331.5	1.076	30.00	281.42	184.04	0.7840
119	119.3	224.0	1.571	12.00	160.97	112.50	0.7897
121	82.7	170.5	0.973	30.00	177.95	118.02	0.9034
124	144.5	655.4	1.574	6.00	474.73	327.21	0.622
平均值	123.5	317.7	1.414	21.25	229.03	153.75	0.8339

SD	25.7	157.4	0.291	11.36	107.71	74.83	0.1034
CV(%)	20.9	49.5	20.6	53.5	47.0	48.7	12.4
中值	120.0	248.5	1.463	22.00	184.72	122.43	0.8568

處理3 (參考產品)

	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _½ (h)	RSQ
個體							
101	141.0	284.7	1.714	30.00	174.66	118.98	0.9825
102	151.7	323.5	2.015	14.00	170.23	103.65	0.5470
105	127.5	433.1	1.495	36.00	335.49	229.44	0.8827
108	111.1	193.1	1.449	30.00	136.37	88.30	0.9102
112	133.9	223.4	1.628	12.00	128.51	80.96	0.9858
115	111.9	252.8	1.281	30.00	193.22	125.18	0.8816
120	101.7	222.7	1.513	20.00	192.44	130.05	0.9111
122	123.7	616.5	1.501	30.00	541.99	376.49	0.9633
平均值	125.3	318.7	1.575	25.25	234.11	156.63	0.8830
SD	16.8	142.1	0.218	8.75	139.79	99.97	0.1421
CV(%)	13.4	44.6	13.9	34.6	59.7	63.8	16.1
中值	125.6	268.8	1.507	30.00	183.55	122.08	0.9106

對數轉化比率(測試產品1：參考)

	點估計值	90%置信區間		P值
		下限	上限	
Ln (AUC _{0-t})	1.0078	87.41	116.19	0.925
Ln (AUC _{0-∞})	0.8143	58.41	113.53	0.295
Ln (C _{max})	0.9699	85.65	109.85	0.672
MRT	0.6942	29.54	109.30	0.198
T _{1/2}	0.6632	23.59	109.04	0.187
T _{max}	1.1485			0.564

對數轉化比率(測試產品2：參考)

	點估計值	90%置信區間		P值
		下限	上限	
Ln (AUC _{0-t})	0.9740	83.34	113.84	0.771
Ln (AUC _{0-∞})	0.9818	68.52	140.69	0.930
Ln (C _{max})	0.8876	75.75	104.01	0.207
MRT	0.9783	50.90	144.76	0.936
T _{1/2}	0.9816	48.52	147.79	0.949
T _{max}	0.8416			0.495

實例19

在單一中心、單一劑量、隨機、三處理組、平行研究中，向健康成年男性及未孕人類志願個體投與實例16及17之錠劑。登記二十四名個體。各個體在空腹條件下接受單一劑量之以下處理：

處理1 (測試產品1)：向8名個體投與三(3)個實例16之錠劑，其中將該等三個錠劑中之第一者放置於該個體之舌上。指示該個體容許將該第一錠劑保留於口腔中30秒，然後飲用50 mL水。針對第二及第三錠劑，順序重複此程序使得在約2分鐘或更少時間內投與所有三個錠劑；

處理2 (測試產品2)：向7名個體投與三(3)個實例17之錠劑，其中將該等三個錠劑中之第一者放置於該個體之舌上。指示該個體容許將該第一錠劑保留於口腔中30秒，然後飲用50 mL水。針對第二及第三錠劑，順序重複此程序使得在約2分鐘或更少時間內投與所有三個錠劑；

處理3 (參考產品)：向9名個體投與三(3)個市售0.5 mg GILENYA®膠囊及200 mL水。

給藥前收集8 mL血漿樣品及給藥後2、4、6、8、10、12、14、16、20、24、30、36、48、60、72、96及120小時用EDTA管收集4 mL

血漿樣品並藉由LC/MS/MS方法分析芬戈莫德濃度。此研究之結果如下：

處理1 (測試產品1-實例16)

	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _½ (h)	RSQ
個體							
101	154.5	347.0	1.723	30.00	193.25	125.72	0.9549
106	125.5	223.8	1.494	30.00	147.97	102.01	0.9237
110	132.9	294.2	1.411	16.00	190.10	124.10	0.9690
112	140.5	234.2	1.889	30.00	129.35	85.09	0.9762
113	146.8	280.0	1.670	8.00	152.03	94.10	0.9533
115	88.7	148.0	1.075	30.00	117.72	60.75	0.8783
120	167.8	361.8	2.109	30.00	193.56	134.07	0.9746
121	121.0	297.0	1.410	30.00	202.63	125.46	0.7138
平均值	134.7	273.2	1.598	25.50	165.83	106.41	0.9180
SD	24.1	69.7	0.321	8.60	32.99	25.42	0.0887
CV(%)	17.9	25.5	20.1	33.7	19.9	23.9	9.7
中值	136.7	287.1	1.582	30.00	171.07	113.06	0.9541

處理2 (測試產品2-實例17)

	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _½ (h)	RSQ
個體							
102	116.6	181.0	1.286	36.00	113.71	69.84	0.9665
107	129.9	546.8	1.428	30.00	438.42	302.52	0.9511
109	140.3	231.0	1.752	30.00	126.49	80.28	0.9709
117	92.5	186.2	1.161	30.00	170.44	113.38	0.9904
118	127.8	234.8	1.492	36.00	148.75	98.43	0.9191
122	132.6	270.1	1.630	30.00	175.54	117.78	0.9852
123	142.9	259.5	1.591	30.00	146.18	91.64	0.8481



平均值	126.1	272.8	1.477	31.71	188.50	124.84	0.9473
SD	17.2	125.4	0.205	2.93	112.37	80.17	0.0498
CV(%)	13.6	46.0	13.8	9.2	59.6	64.2	5.3
中值	129.9	234.8	1.492	30.00	148.75	98.43	0.9665

處理3 (參考產品)

	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT (h)	T _½ (h)	RSQ
個體							
103	134.7	211.9	1.507	30.00	117.55	71.42	0.9509
104	191.5	373.1	2.042	36.00	158.49	98.70	0.9903
105	131.0	334.8	1.482	30.00	233.16	155.72	0.9996
108	158.1	226.7	1.735	36.00	100.25	47.35	1.0000
111	134.4	201.3	1.416	36.00	105.87	52.60	1.0000
114	141.2	235.2	1.503	72.00	128.11	76.30	1.0000
119	135.3	340.6	1.662	30.00	209.01	129.63	1.0000
124	105.4	152.9	1.463	30.00	102.91	58.11	0.9958
125	139.2	289.4	1.640	30.00	171.41	107.68	0.9388
平均值	141.2	262.9	1.606	36.67	147.42	88.61	0.9862
SD	23.3	74.7	0.195	13.56	48.79	37.13	0.0238
CV(%)	16.5	28.4	12.1	37.0	33.1	41.9	2.4
中值	135.3	235.2	1.507	30.00	128.11	76.30	0.9996

對數轉化比率(測試產品1：參考)

	點估計值	90%置信區間		P值
		下限	上限	
Ln (AUC _{0-t})	0.9501	81.74	110.44	0.560
Ln (AUC _{0-∞})	1.0438	81.47	133.73	0.766
Ln (C _{max})	0.9828	85.42	113.08	0.831
MRT	1.1249561	88.13	136.84	0.383
T _{1/2}	1.2008	89.13	151.04	0.273
T _{max}	0.6955			0.049

對數轉化比率(測試產品2：參考)

	點估計值	90%置信區間		P值
		下限	上限	
Ln (AUC _{0-t})	0.8954	78.05	102.72	0.178
Ln (AUC _{0-∞})	1.0069	75.24	134.75	0.968
Ln (C _{max})	0.9177	81.97	102.74	0.202
MRT	1.2787	78.33	177.41	0.339
T _{1/2}	1.4088	81.28	200.48	0.247
T _{max}	0.8649			0.560

當投與實例16之錠劑時，禁食及進食研究中約24%之病患報告感知輕微苦味，而當投與實例17之錠劑時，該等研究中100%之病患報告未感知苦味。

實例20

亦可藉由實例17中描述之方法製造具有以下組成之快速崩解之芬戈莫德錠劑：

	Mg/錠劑 (% w/w)
製粒1	
製粒溶液A	
純水	N/A*
芬戈莫德HCl	0.56 (0.28)
月桂硫酸鈉	0.56 (0.28)
聚維酮(Plasdone K29/32)	0.58 (0.29)
製粒溶液B	
純水	N/A*
單水合乳糖醇	3.00 (1.50)
聚維酮(Plasdone K29/32)	2.00 (1.00)

甘露糖醇(Pearlitol 160C)	93.00 (46.50)
製粒2	
製粒溶液C	
純水	N/A*
單水合乳糖醇	3.00 (1.50)
聚維酮(Plasdone K29/32)	2.00 (1.00)
甘露糖醇(Pearlitol 160C)	94.70 (47.35)
摻合物	
硬脂酸鎂	0.60 (0.30)

實例21

藉由將 1.00 g 月桂硫酸鈉溶解於 20 mL 水中製造月桂硫酸鈉溶液。藉由將 1.00 g 芬戈莫德 HCl 溶解於 20 mL 水中製造芬戈莫德 HCl 溶液。接著，將該月桂硫酸鈉溶液緩慢添加至該芬戈莫德 HCl 溶液中並將所得之溶液攪拌 30 分鐘。可見白色分散液/沈澱形成。過濾所得懸浮液並用水清洗以分離白色固體。在真空烘箱中在 35 至 38°C 下將該白色固體乾燥 5 小時。

該白色固體之熔點係 124 至 126°C。

藉由 HPLC 方法測試該白色固體於不同介質中之溶解度並將結果匯總於下表中：

介質	溶解度
水	0.82 µg/mL
0.1N HCl	1.75 µg/mL
pH4.5 50mM 乙酸鹽緩衝溶液	1.97 µg/mL
pH6.8 50mM 磷酸鹽緩衝溶液	1.11 µg/mL

本文闡述性描述之本發明可合適地在缺乏本文未明確揭示之任何要素、限制之情況下實踐。因此，例如，在本文之各實例中，術語「包含」、「大體上由…組成」及「由…組成」中之任何一者可以其他兩個術語中之任何一者置換。已採用之術語及表述作為描述性術語使用且不具有限制性，及此類術語及表達之使用無意排除顯示或描述之特徵或其部分之任何等效物，但應知曉各種修飾可能在本發明之範圍內。因此，應瞭解儘管已藉由較佳實施例及可選特徵明確揭示本發明，但熟習此項技術者可採用本文揭示之概念之修飾及變化，且此類修飾及變化視為在由隨附申請專利範圍定義之本發明之範圍內。

【圖式簡單說明】

無

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種固體醫藥劑型，其包含：
 - a. 芬戈莫德(fingolimod)或醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物；
 - b. 水分促進化合物，其中該水分促進化合物係易於自晶型轉化成非晶型之糖醇或醫藥上可接受之賦形劑，其中當該賦形劑放置於敞口容器中且在30℃及75%相對濕度下儲存5小時，該賦形劑基於該賦形劑之總乾重吸收至少10重量%之水；
 - c. 不易自晶型轉化成非晶型之糖醇；及
 - d. 視需要一或多種選自由以下各物組成之群之醫藥上可接受之賦形劑：潤滑劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、助流劑、助溶劑、調味劑、氣體產生劑、pH調節劑、抗氧化劑及上述各物之混合物，其中該固體劑型於病患口腔中在小於2.5分鐘內溶解。
2. 如請求項1之固體醫藥劑型，當使用USP崩解裝置測試時其在小於2.5分鐘內崩解。
3. 如請求項1之固體醫藥劑型，其中該水分促進化合物包含易於自晶型轉化成非晶型之糖醇，其選自由以下各物組成之群：麥芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、異麥芽糖醇及其組合。
4. 如請求項1之固體醫藥劑型，其中不易自晶型轉化成非晶型之該糖醇係選自由以下各物組成之群：甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、蔗糖、麥芽糖及其組合。
5. 如請求項1之固體醫藥劑型，其係具有小於2%之脆度之錠劑。
6. 如請求項1之固體醫藥劑型，其中該芬戈莫德包含芬戈莫德鹽酸鹽。

7. 如請求項1之固體醫藥劑型，其中該芬戈莫德包含藉由使芬戈莫德與陰離子 C_{10} - C_{30} 羧酸、陰離子 C_{10} - C_{30} 醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物反應所形成之芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物。
8. 如請求項1之固體醫藥劑型，其中在空腹條件下單一劑量投與該固體醫藥劑型後，達成最大芬戈莫德濃度之時間(T_{max})係約8至約40小時，經劑量調節之最大芬戈莫德濃度($C_{max/劑量}$)係約0.50至約2.0 ng/ml/mg及經劑量調節之血漿濃度下面積($AUC_{0-\infty/劑量}$)係約100至約300 ng.hr/ml/mg。
9. 一種用於製造固體醫藥劑型之方法，其包括以下步驟：
 - a. 製造溶液或懸浮液，其包含：
 - i. 芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物；
 - ii. 水分促進化合物，其中該水分促進化合物係易於自晶型轉化成非晶型之糖醇或醫藥上可接受之賦形劑，其中當該賦形劑放置於敞口容器中且在30℃及75%相對濕度下儲存5小時，該賦形劑基於該賦形劑之總乾重吸收至少10重量%之水；
 - iii. 醫藥上可接受之溶劑；
 - iv. 視需要不易自晶型轉化成非晶型之糖醇；及
 - v. 視需要一或多種選自由以下各物組成之群之醫藥上可接受之賦形劑：潤滑劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、助流劑、助溶劑、調味劑、氣體產生劑、pH調節劑、抗氧化劑及上述各物之混合物；
 - b. 乾燥步驟(a)中製得之溶液或懸浮液以獲得包含至少該芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物及該水分促進化合物之基質；
 - c. 直接自乾燥步驟(b)中製造該固體劑型或製造該固體劑型，

該固體劑型包括乾燥步驟(b)之材料與一或多種選自由以下各物組成之群之醫藥上可接受之賦形劑之組合：糖醇、潤滑劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、助流劑、助溶劑、調味劑、氣體產生劑、pH調節劑、抗氧化劑及上述各物之混合物，

其中該固體劑型於病患口腔中在小於2.5分鐘內溶解。

10. 如請求項9之方法，其中該乾燥步驟係噴霧乾燥。
11. 如請求項9之方法，其中該乾燥步驟係以流體床製粒器進行。
12. 如請求項9之方法，其中該乾燥步驟係冷凍乾燥。
13. 如請求項9之方法，其中該乾燥步驟係真空乾燥。
14. 如請求項9之方法，其中該乾燥步驟係烘箱乾燥。
15. 如請求項9之方法，其中當使用USP崩解裝置測試時，該固體劑型在小於2.5分鐘內崩解。
16. 如請求項9之方法，其中水分促進化合物包含易於自晶型轉化成非晶型之糖醇，其選自由以下各物組成之群：麥芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、異麥芽糖醇及其組合。
17. 如請求項9之方法，其中不易自晶型轉化成非晶型之該糖醇係選自由以下各物組成之群：甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、蔗糖、麥芽糖及其組合。
18. 如請求項9之方法，其中該固體劑型係具有小於2%之脆度之錠劑。
19. 如請求項18之方法，其中該錠劑進一步經受增濕作用及後續乾燥。
20. 如請求項9之方法，其中該芬戈莫德包含芬戈莫德鹽酸鹽。
21. 如請求項9之方法，其中該芬戈莫德包含藉由使芬戈莫德與陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物反應所形成之芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物。

22. 一種經口崩解之錠劑，其包含0.1 mg至1.0 mg芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物、至少一種糖醇，且該錠劑顯示小於2%之脆度且當使用USP崩解裝置測試時其在小於2.5分鐘內崩解。
23. 一種經口崩解之錠劑，其包含0.1 mg至1.0 mg芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽、共軛物或錯合物、至少一種糖醇，且該錠劑顯示小於2%之脆度；當使用USP崩解裝置測試時其在小於2.5分鐘內崩解且在該錠劑之至少一個表面上刻痕、曲折或去質量以促進該錠劑斷裂為兩個大體上相等部分，其中各部分含有約一半總錠劑劑量之芬戈莫德或其醫藥上可接受之鹽。
24. 一種芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物，其係藉由使芬戈莫德與陰離子C₁₀-C₃₀羧酸、陰離子C₁₀-C₃₀醇、陰離子硫酸鹽、陰離子亞硫酸鹽或其混合物反應而形成。
25. 如請求項24之芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物，其中該芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物係藉由使芬戈莫德與有機硫酸鹽化合物反應而形成。
26. 一種固體經口醫藥劑型，其包含如請求項24之芬戈莫德鹽、共軛物或錯合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。
27. 如請求項26之固體經口醫藥劑型，其中在空腹條件下單一劑量投與該固體醫藥劑型後，達成最大芬戈莫德濃度之時間(T_{max})係約8至約40小時，經劑量調節之最大芬戈莫德濃度(C_{max/劑量})係約0.50至約2.0 ng/ml/mg及經劑量調節之血漿濃度下面積(AUC_{0-∞/劑量})係約100至約300 ng.hr/ml/mg。